

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur
subkutanen Gabe (PHESGO®)*

Roche Pharma

Modul 3B

*Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-
positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem
Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 14.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	138
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	145
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	147
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	149
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	153
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	153
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	166
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	166
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	167
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	171
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	172
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	172
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	173
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur neoadjuvanten Therapie von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen sind (zytotoxische Substanzen und Antikörper*) Stand 09/2020.....	13
Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (16)	24
Tabelle 3-3: UICC-Stadien für den Brustkrebs (16)	26
Tabelle 3-4: Übersicht zu unterschiedlichen Definitionen der pathologischen Komplettremission (pCR) (65).....	30
Tabelle 3-5: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2015 – 2016.....	38
Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2016 (4)	39
Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation	43
Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die neoadjuvante Behandlung	43
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2021 – 2026.....	44
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von PH FDC s.c. für die Jahre 2021 – 2026 für das zu bewertende neoadjuvante Anwendungsgebiet	45
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2021	46
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus der neoadjuvanten Phase (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (24, 29, 30) ..	115
Tabelle 3-20: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel	116
Tabelle 3-21: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel	116
Tabelle 3-22: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel	117
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	118

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	128
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	139
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo.....	154
Tabelle 3-27: Zusammenfassung des RMP.....	167
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	173

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen (42).....	27
Abbildung 2: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur Immunhistochemie (2)	28
Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur <i>In-situ</i> -Hybridisierung (2)	29
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AC	Anthrazyklin, Cyclophosphamid
AC	Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanintransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (Herstellerabgabepreis)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartattransaminase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bpCR	Breast pCR (Brust pCR)
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CEP 17	Chromosom 17
CISH	Chromogene- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
DCIS	Ductal Carcinoma <i>In Situ</i> (duktales Karzinom <i>in situ</i>)
DDD	Defined Daily Doses (definierte Tagesdosis)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DMP	Disease-Management-Programme
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
EFS	Ereignisfreies Überleben
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ER	Estrogen (Östrogen)-Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
e.V.	Eingetragener Verein
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBG	German Breast Group
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendation
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartattransaminase, AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanintransaminase, ALT)
H	Height (Körpergröße)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HRT	Hormone Replacement Therapy (Hormonersatztherapie)
i.v.	Intravenous (intravenös)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
IHC	Immunhistochemie, syn. Immunhistologie

Abkürzung	Bedeutung
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	<i>In-situ</i> -Hybridisierung
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHI	Kongestive Herzinsuffizienz
Ki-67	Kiel 67
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobular Carcinoma <i>In Situ</i> (lobuläres Karzinom <i>in situ</i>)
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MUGA	Multi-Unit Gated Analysis (Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie)
N+	Nodal-positiv
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NYHA	New York Heart Association
OG	Obergrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
pCR	Pathological complete response (Pathologische Komplettremission)
PgR	Progesteron-Rezeptor
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
p.o.	per os
pTNM	TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung
q1w	wöchentlich
q3w	dreiwöchentlich
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Node, Metastasis
tpCR	Total pCR (Totale pCR)
TRM	Tumorregister München
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
WiO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3B des Dossiers lautet:

„Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)

„Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“

Gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 definiert sich die Patientenpopulation folgendermaßen:

„Neoadjuvante Behandlung

Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgöße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.“ (1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das neoadjuvante Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) in Kombination mit Chemotherapie lautet: „Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)“. (2)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 23. April 2020 fand ein telefonisches Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA statt. Die Beratung bezog sich auf die ZVT für die neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Beratungsanforderung 2020-B-036). (2, 3)

Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Chemotherapie:

- ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“. (2)

Der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier gefolgt, wobei aus Sicht von Roche unter Berücksichtigung aller vier in der Verfahrensordnung zur Bestimmung der ZVT genannten Kriterien im vorgesehenen Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sowohl Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin als auch Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin als ZVT in Frage kommen.

Im Folgenden wird die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht von Roche anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien begründet.

Ad 1. „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“

Das vorgesehene Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie umfasst HER2-positive Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. In der neoadjuvanten Therapiesituation werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen unabhängig vom Hormonrezeptorstatus eingestuft. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgroße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden. (4)

Als potentielle Vergleichstherapien kommen daher systemische Therapien in Frage, die als Monotherapie oder in Kombination zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichen oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in der Neoadjuvanz zugelassen sind: (2)

Tabelle 3-1: Arzneimittel, die zur neoadjuvanten Therapie von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen sind (zytotoxische Substanzen und Antikörper*) Stand 09/2020

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Docetaxel	Taxotere® (5)	<p>„<u>Brustkrebs</u></p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operablem, nodal positivem Brustkrebs, • operablem, nodal negativem Brustkrebs. <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>[...]"</p>
Doxorubicin	Doxorubicin-hydrochlorid Teva® (6)	<p>„– Mammakarzinom</p> <p>[...]"</p>
Epirubicin	Epirubicin Onkovis (7)	<p>„Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <p>– Mammakarzinom</p> <p>[...]"</p>
5-Fluorouracil	Ribofluor® (8)	<p>„– [...]</p> <p>– Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms</p> <p>– [...]"</p>
Paclitaxel	Paclitaxel onkovis (9)	<p>„Mammakarzinom:</p> <p>Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel onkovis angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zur verlängerten AC-Therapie gesehen werden.</p> <p>Paclitaxel onkovis ist angezeigt zur First-line Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>[...]"</p>

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Pertuzumab	Perjeta® (10)	<p><u>„Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)“</u></p> <p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).“
Trastuzumab	Herceptin® i.v. und s.c. (11, 12)	<p>„[...]“</p> <p><u>Brustkrebs im Frühstadium</u></p> <p>Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1). – nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. – in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>„[...]“</p>
Vincristin	Vincristinsulfat-Teva® (13)	<p>„Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> – [...] – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom - [...]
<p>* Substanzen, welche explizit nur zur Behandlung von Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom zugelassen sind, sind für das vorgesehene Anwendungsgebiet nicht relevant und werden damit nicht aufgeführt. Antihormonelle Therapien, die zur Behandlung des HR-positiven Mammakarzinom indiziert sind, werden zur besseren Übersichtlichkeit in der Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>AC: Anthrazyklin und Cyclophosphamid; EBC: Brustkrebs im Frühstadium; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan</p>		

Neben den in Tabelle 3-1 aufgeführten Zytostatika und Antikörpern sind auch die folgenden antihormonellen Therapien zugelassen: Anastrozol, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin und Tamoxifen. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die zugelassenen antihormonellen Therapien zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms jedoch nicht in obiger Tabelle aufgeführt, da im vorliegenden neoadjuvanten Anwendungsgebiet eine endokrine Therapie keine Standardtherapie ist, sondern in speziellen Situationen z.B. bei multimorbiden, inoperablen Patienten erwogen werden kann. (14)

Bei allen Patienten im Anwendungsgebiet liegt eine HER2-positive Brustkrebserkrankung vor. Der HER2-Status ist der entscheidende Faktor für die Therapiewahl.

Als zielgerichtete Anti-HER2-Therapie für die neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sind nur die Anti-HER2-Wirkstoffe Trastuzumab (in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie) oder Pertuzumab plus Trastuzumab (in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie) zugelassen und kommen als ZVT in Frage.

Ad 2. „Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.“

Der G-BA führt in der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu PH FDC s.c. in der Neoadjuvanz (Beratungsanforderung 2020-B-036) an: „Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.“ (2)

Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Brustkrebs eine primär systemische Therapie indiziert. Sie ist darüber hinaus eine Standardoption für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und Indikation für eine Chemotherapie (weitere Details zu den Leitlinienempfehlungen für die Behandlung im vorgesehenen Anwendungsgebiet siehe Ad 4).

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als Vergleichstherapie im vorgesehenen Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Ad 3. „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“

Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur neoadjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms liegt bisher nur für Pertuzumab Roche vor. (15) Diese Bewertung erfolgte für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hierbei wurden vom G-BA Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel gegenüber Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie (Taxan-basiertes Anthrazyklinhaltiges oder freies Schema) bewertet. Ein Zusatznutzen durch den G-BA wurde nicht belegt. (15)

Ad 4. „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Die Zulassung von PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie umfasst die neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). (1) Dabei stellt die Überexpression des HER2-Rezeptors gleichzeitig auch den Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie dar.

Die primäre systemische (neoadjuvante) Therapie ist die Therapie der Wahl beim inflammatorischen Mammakarzinom sowie bei weit fortgeschrittenen primär inoperablen Mammakarzinomen, um Mikrometastasen und Rezidive zu verhindern, die Heilungschancen zu erhöhen und durch eine Tumorverkleinerung eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen erreichen zu können. Bei primär resektablen Tumoren, die wegen der Tumorgröße eine Mammaablatio indizieren, kann eine primäre systemische Therapie zur Reduktion des Tumorumfanges eingesetzt werden, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. (4, 16, 17)

In die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie fließt die Einschätzung des Rezidivrisikos ein, dass sich durch die individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren definiert. Dazu gehören insbesondere das Grading, der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und der Menopausenstatus. Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen. (4, 16–18)

Laut aktuellen Leitlinien stellt eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko den Therapiestandard dar. Eine solche Therapie kann in Form einer Blockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, oder mit Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, erfolgen. (4, 14, 16–20)

So empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ eine neoadjuvante systemische Therapie als Standardbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes (Empfehlungsgrad Expertenkonsens [EK]). Bei HER2-Positivität und Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie sollte eine Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie erfolgen, bei zusätzlich erhöhtem Rezidivrisiko („high-risk“-Situation) mit klinisch/sonographisch oder stanziobioptisch positivem Lymphknotenbefund (N+) und/oder einer Tumorgröße > 2 cm sollte die Trastuzumab-Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden (Empfehlungsgrad EK). (14)

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)-Leitlinie empfiehlt bei neoadjuvanter Therapie und HER2-Positivität mit höchstem Empfehlungsgrad eine Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie (1b, A, ++)

und bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv [cN+/pN+] oder cT \geq 2; siehe Tabelle 3-2) eine Behandlung mit Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie (2b, B, ++). (16)

Auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) führt bei der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs die Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie als indiziert auf. Für eine Therapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie verweist die DGHO auf die erhöhte Rate pathohistologisch kompletter Remissionen, so dass bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren individuell eine duale Anti-HER2-Therapie erwogen werden kann. (17)

Die internationale Konsensuskonferenz von St. Gallen empfiehlt für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs in den Stadien II und III eine neoadjuvante Taxan-basierte Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab. Die duale Blockade mit Pertuzumab plus Trastuzumab sollte erwogen werden. (21)

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und weiteren Risikofaktoren, z.B. einer Tumorgröße > 2 cm, eine neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Chemotherapie als Standard [I, A]. Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko kann eine Therapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit Taxan-basierter Chemotherapie erwogen werden [I, A]. (18)

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfiehlt mit gleichem Empfehlungsgrad Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie [Kat 2A] sowie Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie [Kat 2A]. (19)

Auch in der kanadischen Brustkrebs (Breast Cancer, BC)-Cancer Management Guideline wird für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs die Kombination aus Trastuzumab mit Chemotherapie empfohlen. (20)

Im Rahmen der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (Disease-Management-Programme, DMP) nach § 137f Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 20.03.2014, zuletzt geändert am 06.08.2020, in Kraft getreten am 07.10.2020, stellt der G-BA fest, dass bei Patienten mit HER2-positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder Lymphknoten [LK]-Befall) eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen soll. (4)

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung aller vier in der Verfo zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kriterien ergibt sich im vorgesehenen neoadjuvanten Anwendungsgebiet des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko aus Sicht von Roche sowohl Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-

basierten Standardchemotherapie als auch Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie, die ggf. ein Anthrazyklin umfasst, als ZVT.

Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe sind identisch zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Die Studie FeDeriCa belegt durch den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Serumtalspiegel von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche sowie vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit in der repräsentanten neoadjuvanten Indikation, dass die fixe subkutane und die freie intravenöse Darreichungsform aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche bio- und wirkäquivalent sind und damit der Zusatznutzen aus den Studien der freien i.v.-Kombination auf die PH FDC s.c. übertragbar ist (Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa siehe Modul 4B Anhang 4-G).

In dem Zulassungsverfahren der PH FDC s.c., welches auf Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG beruht, werden neben der oben genannten Studie FeDeriCa zum Nachweis der klinischen Evidenz im relevanten Anwendungsgebiet die Studien der freien intravenösen Kombinationen aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie, ohne erneute Bewertung zugrunde gelegt. Dies entspricht für das hier relevante Anwendungsgebiet der Vergleichstherapie aus Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie. Neben den Daten der pivotalen i.v.-Studie werden zusätzlich Studiendetails und Ergebnisse der Studie FeDeriCa aus Transparenzgründen in Modul 4B Anhang 4-G dargestellt.

In diesem Dossier werden damit die Daten von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie unabhängig von der Darreichungsform dargestellt. Damit folgt Roche der seitens G-BA festgelegten ZVT. (3)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beratung durch den G-BA war Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung. Zur Darstellung der Evidenz aus klinischen Studien wurden im Rahmen orientierender Recherchen in Leitliniendatenbanken, in der Datenbank MEDLINE und spezifisch auf den Webseiten der Fachgesellschaften identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen. Die herangezogenen Leitlinien wurden regelmäßig auf Aktualisierungen überprüft.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-035 / 2020-B-036 Pertuzumab/Trastuzumab zur Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs: Stand: 04.06.2020; 2020.
3. Roche Pharma AG. Beratungsanforderung zu der Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-035, 2020-B-036 und 2020-B-037; 11.2.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 6. August 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3), Inkrafttreten: 7. Oktober 2020: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.pdf [aufgerufen am: 14.10.2020].

5. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118> [aufgerufen am: 25.09.2020].
6. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535> [aufgerufen am: 25.09.2020].
7. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613> [aufgerufen am: 25.09.2020].
8. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofluor®: Stand: 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003520> [aufgerufen am: 25.09.2020].
9. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956> [aufgerufen am: 25.09.2020].
10. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 26.09.2020].
11. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 25.09.2020].
12. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882> [aufgerufen am: 25.09.2020].
13. TEVA GmbH. Fachinformation Myocet 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014391> [aufgerufen am: 25.09.2020].
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-0450L]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvant, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie): Stand: 18.02.2016. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/> [aufgerufen am: 22.06.2020].
16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 06.10.2020].
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
 19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Breast Cancer V.6.2020[©] 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK[®], NCCN[®], NCCN GUIDELINES[®], and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 06.10.2020].
 20. BC Cancer. Cancer Management Guidelines - Chapter 6.7.0 Neoadjuvant Therapy: Stand: 01.2017. URL: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-guidelines/breast/breast#6-7-Neoadjuvant-Therapy> [aufgerufen am: 06.10.2020].
 21. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*; 30(10):1541–57, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz235.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Unter dem Begriff **Brustkrebs** werden bösartige Tumore des Brustdrüsengewebes zusammengefasst. Sie können von den Epithelien der Milchgänge (duktale Karzinome) oder den Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Nicht invasive Vorstufen werden als *in situ* Karzinome bezeichnet (duktales Karzinom *in situ* [DCIS], lobuläres Karzinom *in situ* [LCIS]). Bei diesen sind die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus in angrenzendes Gewebe eingedrungen. Beim invasiven Mammakarzinom haben die Tumorzellen die Basalmembran zerstört und sich in das umgebende Gewebe ausgebreitet. Das invasiv duktales Karzinom ist mit 50 – 80 % der häufigste Typ des invasiven Mammakarzinoms, gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom und anderen Subtypen. (1, 2)

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Männer erkranken selten an Brustkrebs. Der Anteil der Männer an den registrierten Brustkrebs-Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 %. (3, 4) Daher werden im gesamten Dossier die Termini Patient bzw. Patienten geschlechtsneutral verwendet.

Mit einer Prognose von 69.700 Neuerkrankungen für Frauen in Deutschland für das Jahr 2020 (aktuellste verfügbare Prognose basierend auf Inzidenzen von 2016) bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung der Frau (Robert Koch-Institut [RKI]-Prognose für das Jahr 2020). (4) Trotz verbesserter Optionen der Früherkennung und Fortschritte in der Behandlung von Patienten sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien ist Brustkrebs immer noch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2017 starben 18.396 Frauen an der Erkrankung. (5)

Das **Brustkrebsrisiko** nimmt mit höherem Alter zu. Aktuell erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. (4)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Jede vierte betroffene Frau ist bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. (4) Wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind sogenannte reproduktive Faktoren, wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine geringe Geburtenzahl oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine gestagenhaltige Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) mit

einer Dauer von mehr als fünf Jahren in der Postmenopause oder die Bestrahlung der Thoraxwand zur Behandlung eines Morbus Hodgkin sind mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Sogenannte Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, fettreiche Ernährung, verminderte körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum sowie einige Umweltfaktoren gelten ebenfalls als Risikofaktoren. (4, 6, 7) Bei 5 – 10 % der erkrankten Frauen liegt eine genetische Prädisposition vor (familiäres Mammakarzinom). Hier sind insbesondere die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 zu nennen, deren Mutation risikosteigernd auf die Entstehung eines Mammakarzinoms wirkt. Mutationsträgerinnen haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. (1, 2, 8, 9)

Das **klinische Bild der Brustkrebspatienten** ist sehr heterogen. Bei frühen und lokal fortgeschrittenen Formen fehlen oft jegliche Symptome oder sie beschränken sich auf lokale Veränderungen an der betroffenen Brust, wie tastbare Knoten, asymmetrische Veränderungen der Brust, Vorwölbungen oder Einziehungen der Brust, Einziehung der Brustwarze, Hautveränderungen oberhalb des Tumors und ggf. Sekretion aus der Brustwarze. (2, 10) Das entzündliche Mammakarzinom, eine sehr aggressive Form des Brustkrebs, kann sich initial durch eine rein lokale Symptomatik manifestieren. Erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium treten Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Erschöpfung und Müdigkeit sowie Beschwerden aufgrund der Metastasierung in bestimmte Organe in Erscheinung. (1)

Unabhängig vom Schweregrad stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms eine schwere Belastung für Patienten dar. Diese kann sowohl direkt nach Diagnosestellung, bei Beginn einer Systemtherapie, vor oder nach einer Operation, als auch im ersten Jahr nach Diagnosestellung zu signifikant gesteigertem psychischem Dysstress führen. (11–14)

Klassifikationsschema und Stadieneinteilung

Die Einteilung des Mammakarzinoms in vier **Krankheitsstadien** erfolgt nach der Größe des Primärtumors, der Ausbreitung in benachbarte und entferntere Lymphknoten sowie dem Vorliegen von Metastasen. Maßgeblich dafür sind die Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-2) sowie die Stadieneinteilung nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Tabelle 3-3). Mit jedem höheren Stadium verschlechtert sich die Prognose des Patienten. (15)

Tabelle 3-2: Aktuelle TNM-Klassifikation für Brustkrebs (16)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Tis Duktales Carcinoma <i>in situ</i> (DCIS)
	Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren invasiven Tumor und/ oder Carcinoma <i>in situ</i> (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2cm im größten Durchmesser
	T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumordurchmesser größer als 2 cm bis maximal 5 cm
T3	Tumordurchmesser größer als 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und/ oder Ulzeration oder makroskopischen Satellitenmetastasen der Haut (Invasion der Dermis alleine qualifiziert nicht für T4)
	T4a Mit Ausdehnung auf die Brustwand (Invasion des oder Adhäsion an der Pektoralismuskulatur qualifiziert nicht für T4)
	T4b Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut und/ oder Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust
	T4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N	Regionäre Lymphknoten
cN	
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
cN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	cN2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
	cN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

cN3	Metastase(n) in ipsilateral infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna cN3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten cN3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen cN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten
pN	
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. nicht für pathologische Untersuchung entfernt oder bereits zuvor entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen (auch bei positiven molekularbiologischen Befunden z.B. mittels RT-PCR)
pN1	Mikrometastasen oder Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und/oder klinisch negative Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie
pN2	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit pathologisch nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder in infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder in der Bildgebung nachgewiesene Metastasen in den ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei 1 oder mehr positiven axillären Lymphknoten der Level I und II oder Metastasen in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und Mikro- oder Makrometastasen in der Sentinellymphknotenbiopsie von klinisch unauffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastasen in den ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten.
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen (kein klinischer oder radiologischer Nachweis)
M1	Fernmetastasen festgestellt mittels klinischer und radiologischer Untersuchungen oder histologischem Nachweis von Metastasen > 0,2 mm
pTNM	wie TNM-Klassifikation postoperativ/ nach pathologischer Untersuchung
yTNM	wie TNM-Klassifikation nach Behandlung
DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; TNM: Tumor, Node, Metastasis	

Tabelle 3-3: UICC-Stadien für den Brustkrebs (16)

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1mic, T1	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1
TNM: Tumor, Node, Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

Neben der Stadieneinteilung nach TNM bzw. UICC haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose.

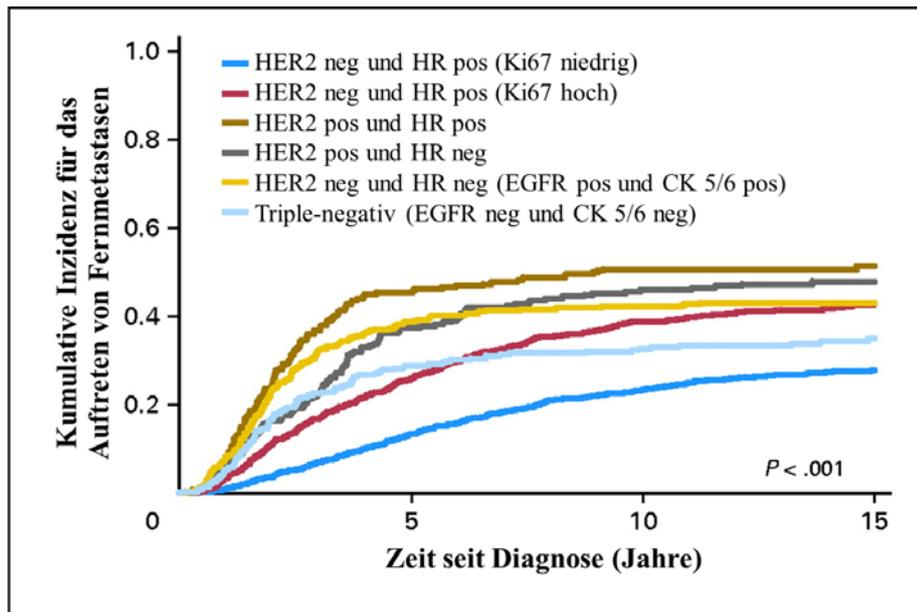
Prognose- und Risikofaktoren

Neben Tumorgöße, Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen haben weitere Tumoreigenschaften Einfluss auf die Prognose. Sie werden im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes bestimmt und finden auch bei der Auswahl einer geeigneten systemischen Therapie Berücksichtigung. Dazu gehören obligat das Tumorgrading, das eine Aussage über die Differenzierung der Tumorzellen liefert, der Nachweis von Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors. (2, 8, 17–19) So haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs eine deutlich schlechtere Prognose, d.h. ein höheres Rezidiv- und Sterberisiko, als Patienten mit nodal-negativer oder Hormonrezeptor-positiver Erkrankung. Das zeigen unter anderem die Arbeiten der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). (20–22)

Gerade die neueren Erkenntnisse aus der Molekularbiologie belegen, dass das Mammakarzinom keine einheitliche Krankheitsentität mit einheitlichen Behandlungskriterien darstellt. Heute weiß man, dass die klinische und biologische Heterogenität des Mammakarzinoms korrelieren. (23, 24) Die Arbeiten von Perou und Sørli haben gezeigt, dass es distinkte molekulare Brustkrebssubtypen gibt, die sich in ihrem biologischen Verhalten eindeutig unterscheiden. (25, 26) Diese sogenannten **intrinsischen Subtypen** werden maßgeblich über den Hormonrezeptorstatus (ER, PgR), den HER2-Status sowie die Expression von Ki-67 (Kiel 67; Marker für die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation) bestimmt. Dabei zeigen die HER2-positiven Subtypen einen ungünstigen klinischen Verlauf. (27, 28) Daher determinieren sie prinzipielle Therapieentscheidungen bezüglich anti-HER2-gerichteter Therapie. (27, 29) In der

klinischen Praxis wird eine auf immunhistochemischer Bestimmungen basierende, vereinfachte Klassifikation verwendet. (2, 30, 31)

Bei HER2-positiven Tumoren führt die HER2-abhängige Aktivierung verschiedener zellulärer Signalwege zu einer gesteigerten Proliferationsrate und Angiogenese, einer reduzierten Apoptoserate sowie einem höheren Risiko für eine systemische Metastasierung (siehe Kurven zu ‚HER2 pos‘ in Abbildung 1) und im Resultat zu einer prognostisch ungünstigen, aggressiven Erkrankung. (23, 28, 32–42)



HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = Hormonrezeptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; CK 5/6 = Cytokeratin 5/6.

Abbildung 1: Kumulative Inzidenzkurven für das erstmalige Auftreten von Fernmetastasen, aufgegliedert nach Brustkrebssubtypen (42)

Die Tumorbiologie von HER2-positiven Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Der HER2-Status hat jedoch nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker. Allerdings besteht beim HER2-positiven Brustkrebs die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. So haben Studien gezeigt, dass die zielgerichtete Therapie gegen HER2 im neoadjuvanten Setting zu einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen und nach der Operation zu einer signifikant längeren Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs führt. (43–46) Beim metastasierten Brustkrebs verlängert die Anti-HER2-Therapie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant. (47) Die adjuvante Anti-HER2-Therapie führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos. (43–46, 48–62)

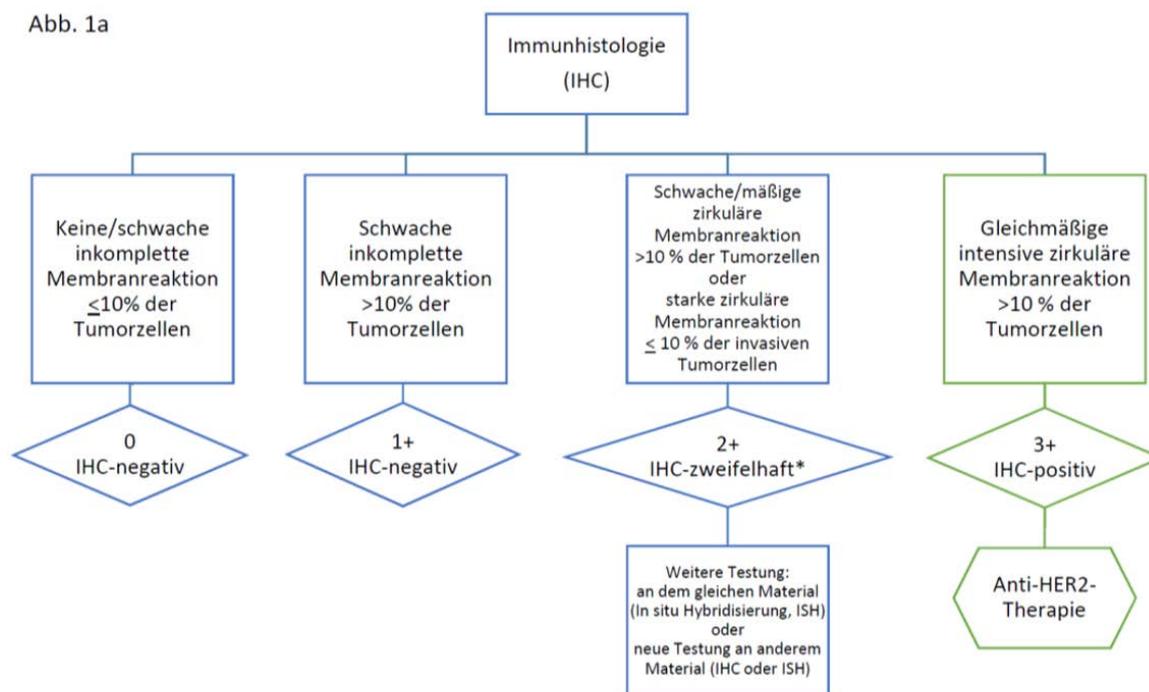
Die zuverlässige und korrekte **Bestimmung des HER2-Status** ist von entscheidender Bedeutung für die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie gegen HER2. Die häufigste Testmethode zur Bestimmung des HER2-Status ist die Immunhistochemie (IHC), bei

der die Expression des HER2-Proteins auf der Oberfläche der Tumorzellen mittels einer hochspezifischen Farbreaktion nachgewiesen wird. Die Stärke der HER2-Expression wird semi-quantitativ anhand der Intensität der Anfärbung und des Anteils angefärbter Zellen bestimmt und in die Kategorien 0 bis 3+ eingeteilt. Eine weitere gängige Methode ist die *in-situ*-Hybridisierung (Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung [FISH] oder Chromogene-*in-situ*-Hybridisierung [CISH]), bei der das Ausmaß der HER2-Genamplifikation mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sonden bestimmt wird.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sowie den amerikanischen Empfehlungen der ASCO und des NCCN gilt der HER2-Status als positiv, wenn ein IHC-Score von 3+ oder ein positiver FISH/ CISH-Test (HER2/ Chromosom Enumeration 17 [CEP17]-Quotient $\geq 2,0$ oder HER2/ CEP17-Quotient < 2 und mittlere Signalzahl pro Zelle $\geq 6,0$) vorliegt (siehe auch Abbildung 2 und Abbildung 3). (2, 63, 64) Ein IHC-Score 3+ besteht, wenn eine gleichmäßige intensive, zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen vorliegt. (2)

Für den initialen Test können IHC oder FISH/ CISH angewendet werden. (2) Eine vorrangige Bestimmung des HER2-Status mittels IHC erlaubt die klare Unterscheidung von Patienten mit HER2-positiven Tumoren (IHC 3+) und solchen mit HER2-negativer Erkrankung (IHC 0/1+). IHC 2+ Tumoren (HER2-Status nicht eindeutig nach IHC) sollten mit FISH oder CISH auf Gen-Amplifikation nachgetestet werden (Abbildung 2). (2, 63, 64) Dabei muss die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung durch geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen sichergestellt werden. (2, 63, 64)

Abb. 1a



* Selten können drüsenbildende oder mikropapilläre Mammakarzinome eine inkomplette, aber starke Membranreaktion zeigen (basolateral oder U-förmig), die eventuell mit einer HER2-Genamplifikation einhergeht. Diese Fälle sollten ebenfalls dem IHC-Score 2+ zugeordnet und mit ISH überprüft werden.

Abbildung 2: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur Immunhistochemie (2)

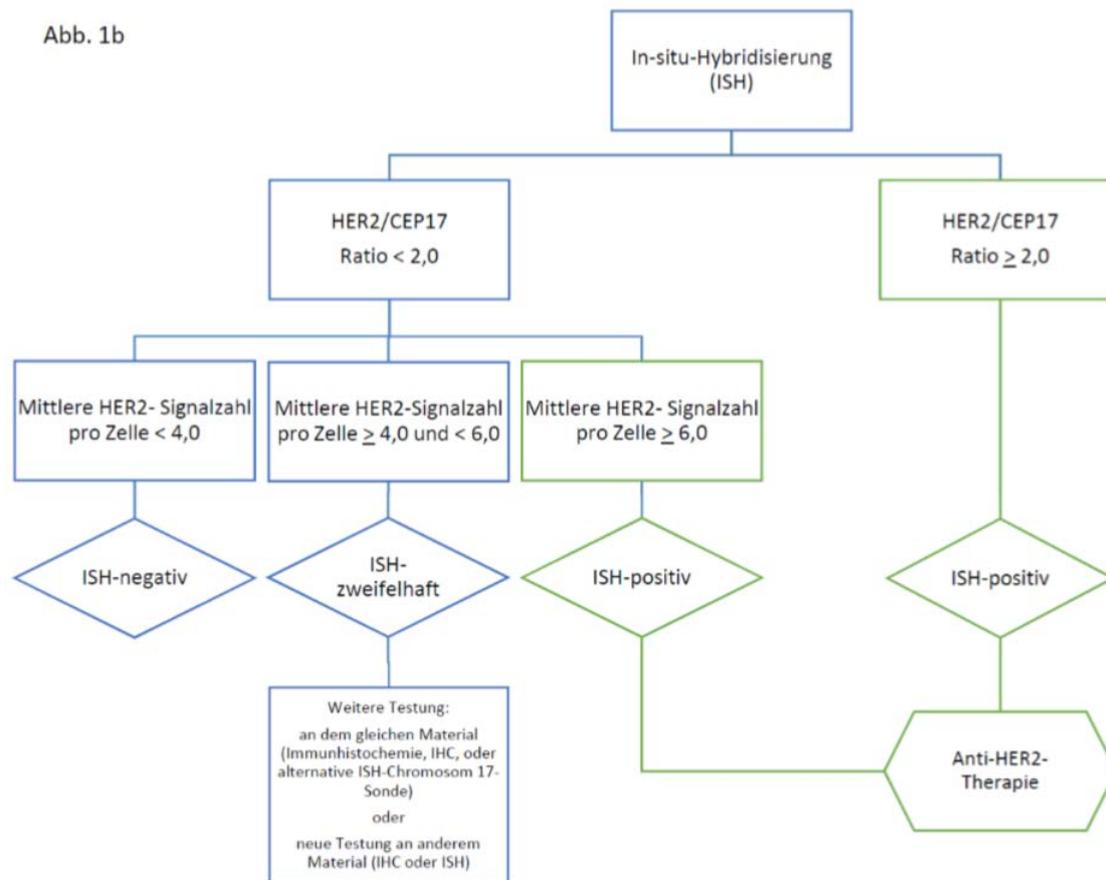


Abbildung 3: Gemäß S3-Leitlinie empfohlene HER2-Testalgorithmen zur *In-situ*-Hybridisierung (2)

Prognostischer Marker pathologische Komplettremission (pCR)

Neben den tumorbiologischen Risikofaktoren stellt das Ansprechen auf eine präoperative systemische (neoadjuvante) Therapie in Form der pCR einen wichtigen prognostischen Marker beim frühen Brustkrebs dar. Die pCR bezeichnet die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/ oder den Lymphknoten. (65) Sie bildet als Endpunkt den Effekt einer neoadjuvanten Therapie unmittelbar ab und ist mit dem Überleben der Patienten korreliert, vorwiegend beim HER2-positiven und triple-negativen Mammakarzinom. In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse von Spring et al. 2020 aus 52 eingeschlossenen Studien und mehr als 27.000 Patienten konnte insbesondere für das HER2-positiv und das triple-negativ Mammakarzinom gezeigt werden, dass das Erreichen einer pCR signifikant mit einem besseren ereignisfreien Überleben (EFS) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,31 (95 % KI [0,24; 0,39]) sowie Gesamtüberleben mit einer HR von 0,22 (95 % KI [0,15; 0,30]) assoziiert ist. Diese Studie ist die aktuell größte Meta-Analyse, welche zum einen bestätigt, dass die pCR ein relevantes Surrogat für die Wirksamkeit der (neo)adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms darstellt, und darüber hinaus ebenso diese seitens der FDA bereits anerkannte Evidenz aus früheren Untersuchungen untermauert. (18, 46, 65–79) Ob ein Patient eine pCR erreicht hat oder nicht, wird in der klinischen Praxis mittels der pathologisch-histologischen Untersuchung des Gewebes festgestellt, das im Rahmen der Brustkrebsoperation

(brusterhaltende Operation oder Mastektomie sowie eventuell eine operative Entfernung der axillären Lymphknoten) nach Abschluss der präoperativen Therapie entnommen wird. Lassen sich keine vitalen Tumorzellen im entfernten Brust- oder Lymphknotengewebe nachweisen, liegt eine pCR vor. Werden jedoch unabhängig von einem möglichen klinischen Ansprechen im entfernten Brust- oder Lymphknotengewebe noch vitale residuale Tumorzellen gefunden, haben die Patienten keine pCR erreicht und es liegt damit eine pathologische Resterkrankung vor. (65, 69)

Beim frühen Brustkrebs werden je nach mikroskopischem Nachweis von vitalen invasiven bzw. nicht invasiven Tumorzellen im resezierten Brustgewebe oder den Lymphknoten nach präoperativer systemischer Therapie drei Definitionen für eine pCR unterschieden (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Übersicht zu unterschiedlichen Definitionen der pathologischen Komplettremission (pCR) (65)

Bezeichnung	TNM	Definition
Brust pCR (bpCR)	ypT0/is ypN0/+	Abwesenheit von invasivem Tumor in der Brust (ungeachtet eines duktales <i>in situ</i> Karzinoms). Invasive Erkrankung in den Lymphknoten ist zulässig.
Totale pCR (tpCR)	ypT0/is ypN0	Abwesenheit von invasivem Tumor in Brust und axillären Lymphknoten (ungeachtet eines duktales <i>in situ</i> Karzinoms).
German Breast Group (GBG) pCR	ypT0 ypN0	Abwesenheit von invasivem Tumor und <i>in situ</i> Karzinom in Brust und axillären Lymphknoten.
bpCR: Brust pCR; GBG: German Breast Group; pCR: pathologische Komplettremission; tpCR: totale pCR		

In der klinischen Praxis stellt heute die sogenannte totale pathologische Komplettremission (tpCR) die weltweit akzeptierte und gängige Definition der pCR dar. (29, 69, 80) In Modul 4B des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung wird daher zur Beschreibung der Ergebnisse der Studie NeoSphere nur diese Definition herangezogen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im neoadjuvanten Anwendungsgebiet der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) umfasst Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. (81) Das Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. ist identisch zu dem der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Daher unterscheidet sich auch die Zielpopulation der PH FDC s.c. nicht von jener der freien i.v.-Kombination – die Patienten erhalten entweder die freie i.v.-Kombination oder PH FDC s.c.. (81–83)

Die **Erstdiagnose Brustkrebs** wird bei den meisten Patienten (> 90 %) in einem Stadium gestellt, in dem eine auf Brust und Axilla begrenzte Erkrankung vorliegt und die Therapie mit kurativer Therapieintention erfolgt. (1, 4) In die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie fließt die Einschätzung des Rezidivrisikos ein, dass sich durch die individuell vorliegenden prognostischen und prädiktiven Faktoren definiert. Dazu gehören insbesondere das Grading,

der Hormonrezeptorstatus, der Lymphknotenstatus, der HER2-Status, die Tumorgröße und der Menopausenstatus. Alter und Komorbidität sind ebenfalls zu berücksichtigen. (17, 18, 29, 84)

Das **Behandlungsziel** im neoadjuvanten Anwendungsgebiet ist kurativ. Die S3-Leitlinie spricht in Abgrenzung zu der rezidivierten und metastasierten Erkrankung von der lokoregionär begrenzten Primärerkrankung und sieht eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie als Standardbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes an. (2) Dabei liegen die therapeutischen Ziele in der Zerstörung okkulter Mikrometastasen, Verhinderung von Rezidiven, der Verbesserung der Operabilität, in der frühen Beurteilung des Behandlungserfolgs und in dem Erhalt einer prognostischen Information (Erreichen einer pCR). (18, 85, 86) Bei primär resektablen Tumoren, die wegen der Tumorgröße eine Mammaablatio indizieren, kann eine primäre systemische Therapie zudem zur Reduktion des Tumolvolumens eingesetzt werden, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen. (17, 18, 84)

Bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs determiniert die Überexpression von HER2 die Therapie. Etwa 13 % der primären Mammakarzinome sind HER2-positiv, d.h. sie zeigen eine Überexpression des HER2-Rezeptors. (23, 32, 33, 87) HER2-Positivität ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose im Sinne eines erhöhten Rezidivrisikos, eines verringerten progressionsfreien Überlebens und eines geringeren Gesamtüberlebens. (32, 42, 88–98) Die Überexpression von HER2 bietet andererseits aber auch die Möglichkeit einer zielgerichteten HER2-spezifischen Therapie, sodass diese Tumore wirksam behandelt werden können und sich der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen lässt. (32, 42, 88–98)

Das HER2-positive Mammakarzinom stellt eine eigenständige Erkrankung dar, die mit einem bis zu 3,3-fach erhöhten Rezidivrisiko und einem bis zu 6,9-fach höheren Sterberisiko im Vergleich zu HER2-negativem Brustkrebs verbunden ist. (99) Von den Patienten mit HER2-positiven Tumoren ist bei jenen mit entzündlichem Brustkrebs, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko mit einer frühen Metastasierung zu rechnen. (43, 84, 100–102) Patienten mit HER2-positiver Erkrankung sind im Mittel 50 Jahre alt und damit ca. fünf Jahre jünger als der durchschnittliche Brustkrebspatient oder Patienten mit HER2-negativer Erkrankung. (103–105) Eine möglichst effektive neoadjuvante und zielgerichtete Anti-HER2-Blockade ist für diese Patienten daher besonders wichtig.

Patienten mit **frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko** umfassen Patienten mit einer Tumorgröße > 2 cm (pT2), da diese im Vergleich zu T1-Tumoren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv aufweisen. (18, 64, 78, 101, 106, 107) Dies geht zugleich mit einer geringeren relativen Gesamtüberlebensrate einher. (15) Neben der Tumorgröße sind ein positiver Nodalstatus, ein negativer Hormonrezeptorstatus und ein hohes Grading weitere prognostische Risikofaktoren, die einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben haben. (18, 108) Entsprechend umfasst die Population alle Patienten der Stadien pT2–3, N0–1, M0.

Der **lokal fortgeschrittene Brustkrebs** wird laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) definiert als eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereint: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen. Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs umfasst nach der TNM-Klassifikation Tumoren, die als pT2–3, N2 oder N3, M0 oder pT4a–c, alle N, M0 klassifiziert wurden. (109) Diese sehr breit gefächerte Risikopopulation kann insgesamt bis zu 38 % aller Brustkrebspatienten ausmachen. (15) Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut (hier definiert als T4a-T4c) beträgt nur 6,4 Jahre. (110) Aufgrund der schlechten Prognose ist bei diesen Patienten eine neoadjuvante Behandlung indiziert und notwendig, um durch frühestmöglichem Beginn der systemischen Therapie den weiteren Progress zu stoppen und bei inoperablen Tumoren Operabilität zu ermöglichen.

Der **entzündliche Brustkrebs** (pT4d, alle N, M0) wird als eigenes klinisch-pathologisches Krankheitsbild gesehen, bei dem eine tumorassoziierte Entzündung zumindest bei einem Teil der Haut mit den klassischen Entzündungszeichen vorliegt. Dieses ist gekennzeichnet durch klinische Zeichen einer Inflammation der Haut, gewöhnlich ohne palpable Tumormasse. Häufig bestehen Erytheme, Indurationen und eine kutane Lymphgefäßinvasion. Es gibt Patienten, bei denen zwar klinisch ein entzündlicher Brustkrebs vorliegt, die histologische Sicherung anhand einer Hautbiopsie aber nicht besteht. Eine negative Hautbiopsie schließt pT4d (inflammatorisches Karzinom) aber nicht aus. Bei negativer Hautbiopsie und einem fehlenden lokalisierten messbaren Primärtumor entspricht dies dem klinischen entzündlichen Karzinom (cT4d). (2, 18) Die Überexpression von HER2 wird zudem bei entzündlichem Brustkrebs 30 – 50 % häufiger vorgefunden als bei nicht-entzündlichen Tumoren. (111–113) Patienten mit entzündlichem Brustkrebs sind initial bei symptomfreiem Verlauf klinisch oft schwer zu diagnostizieren. Dennoch kann es sehr früh zu Schmerzen und einer raschen Progression kommen. Etwa 30 % der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert. (114) Durch die sehr häufig assoziierte dermale Lymphgefäßinvasion haben diese Tumoren eine Tendenz zur frühen Fernmetastasierung. Oft ist hiervon das zentrale Nervensystem betroffen. Trotz multimodaler Behandlungsoptionen haben diese Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben von unter 2,5 Jahren die schlechteste Prognose und mit einem medianen Gesamtüberleben von weniger als vier Jahren insgesamt die geringste Gesamtüberlebensrate (Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren von 30 – 40 %). (110, 111, 115) Die S3-Leitlinie und die der AGO empfehlen aufgrund des aggressiven Verlaufs eine Mastektomie (AGO + Oxford LoE 2c) sowie eine neoadjuvante Therapie (AGO ++ Oxford LoE 2b), um Mikrometastasen möglichst frühzeitig zu behandeln. (2, 18)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Brustkrebs ist heutzutage trotz der großen Fortschritte in der Früherkennung und Therapie der Erkrankung immer noch die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland und stellt somit nach wie vor ein überaus bedeutsames Gesundheitsproblem dar (4).

Knapp über 90 % der Brustkrebs-Diagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. (15) Die Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird. (2, 17, 18, 84) Die systemische Therapie ergänzt lokale Therapiemaßnahmen wie die Operation und Strahlentherapie und hat zum Ziel, im Frühstadium bereits vorhandene, nicht nachweisbare Mikrometastasen zu eliminieren, Rezidive zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. (2, 18, 29, 116–118)

Insbesondere wenn Fernmetastasen oder ein lokoregionäres, inoperables Rezidiv auftreten, bestehen nur noch sehr geringe Aussichten auf Heilung und damit kommt es zum Übergang der Erkrankung in eine palliative Situation. In dieser Situation ist das Therapieziel, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu verhindern und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten, ferner die Progression der Erkrankung hinauszuzögern und im Idealfall das Leben des Patienten zu verlängern. Letztendlich wird der Patient jedoch an seiner Erkrankung versterben.

Therapien, die sich zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inflammatorischen und/ oder primär inoperablen Brustkrebs durchgesetzt haben, sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und ggf. die Strahlentherapie. (84) Dabei besteht die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung je nach den Tumorcharakteristika aus einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti-HER2-Therapie oder aus einer Kombination dieser Therapien. (2, 18, 84) Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig (LoE: Ia, GoR: 0). (2) Wenn eine neoadjuvante Chemotherapie-kombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthalten.

Die neoadjuvante Therapie ist die frühestmögliche Option für eine systemische Behandlung des primären Mammakarzinoms. In diesem Setting kann das Ansprechen des Tumors vor der Operation beurteilt und die Behandlung ggf. angepasst werden. (119) Spricht der Tumor auf die Behandlung an, kann die neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren eine

Operabilität ermöglichen sowie bei großen Tumoren das Ausmaß des Eingriffs minimieren bzw. verbessern und zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen führen (LoE 1b, GoR B, AGO ++). (18) Zudem werden Mikrometastasen früh eradiziert und eine weitere Streuung verhindert und somit die Wahrscheinlichkeit für eine Heilung erhöht. (85, 86)

Bei HER2-positivem Brustkrebs ist die Überexpression von HER2 einerseits mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert, ermöglicht andererseits aber auch eine zielgerichtete Therapie. Auch beim HER2-positiven Brustkrebs im frühen Stadium stellt die Blockade des HER2-Rezeptors das wichtigste Therapieprinzip dar.

Trastuzumab Roche

Die Prognose für Patienten mit primärem HER2-positivem Mammakarzinom hat sich mit Einführung von Trastuzumab Roche als zielgerichteter Anti-HER2-Therapie grundlegend verändert. (43, 44, 46) Eine Trastuzumab-basierte Therapie ist heute sowohl im adjuvanten, neoadjuvanten als auch im metastasierten Setting der Standard in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom. (2, 18, 64) Durch den Einsatz von Trastuzumab Roche konnte in neoadjuvanten Studien die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) und die Rate der pathologischen Komplettremission signifikant und klinisch relevant erhöht werden. Außerdem konnte eine höhere Rate an brusterhaltenden Operationen erreicht werden, und die brustkrebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich signifikant. (44, 46)

Die Weiterentwicklung von Trastuzumab Roche zur intravenösen Gabe (Herceptin®) auf eine subkutane Applikationsform von Trastuzumab Roche (Herceptin® s.c.) mit Zulassung im Jahr 2013 bietet eine Flexibilisierung der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs. Trastuzumab Roche in der subkutanen Anwendung ist bio- und wirkäquivalent zur intravenösen Applikationsform und bietet eine Alternative für Arzt und Patienten. (120)

Trotz dieser Fortschritte in den vergangenen Jahren besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms, denn einige Patienten sprechen nicht auf die Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie an. (121, 122) Von den Patienten mit einem Therapieansprechen in der Neoadjuvanz erreichen zudem nicht alle eine pathologische Komplettremission. Nicht jeder Patient mit einer pathologischen Komplettremission wird brusterhaltend operiert, obwohl dies die bevorzugte Operationsmethode sein sollte. (84, 123) Etwa 75 % der Patienten bleiben durch die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie rezidivfrei, jedoch verstirbt weiterhin jeder vierte Patient innerhalb von fünf Jahren. (46, 121, 122) Der therapeutische Bedarf ist daher in diesem Therapiesetting mit kurativer Zielsetzung nach wie vor hoch.

Die duale Blockade mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche

Die duale Antikörpertherapie mit Trastuzumab Roche und dem HER2-Dimerisierungsinhibitor Pertuzumab Roche ermöglicht aufgrund ihrer komplementären Wirkung eine effektivere Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs als mit Trastuzumab Roche alleine. Da beide Anti-HER2-Antikörper sich in ihrer Wirkung ergänzen, erreichen sie zusammen eine

effektivere Blockade HER2-abhängiger und für die Tumorprogression wichtiger Signalkaskaden als Trastuzumab Roche alleine. (88, 124, 125) Das konnte *in vitro*, *in vivo* und in Phase II-Studien beim Mammakarzinom gezeigt werden. (45, 126–131)

Wie die pivotale Studie NeoSphere, die zur Zulassung von Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz geführt hat, zeigte, resultiert die neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Standardchemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Ansprechens und zu einer signifikant höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen bei vergleichbarer Verträglichkeit und Sicherheit. (45, 132)

Inzwischen wurde die Empfehlung zur dualen Therapie aus Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko auch in zahlreichen führenden nationalen sowie internationalen Leitlinien aufgenommen. (2, 17, 18, 29, 64, 118)

Die aktuelle S3-Leitlinie der DKG ‚Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms‘ empfiehlt eine neoadjuvante systemische Therapie als Standardbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes (Empfehlungsgrad EK). Bei HER2-Positivität und zusätzlich erhöhtem Rezidivrisiko (klinisch/ sonographisch oder stanziobiologisch positivem Lymphknotenbefund (N+) und oder einer Tumorgöße > 2 cm) sollte die Trastuzumab-Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden (Empfehlungsgrad EK). (2) Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv [cN+/pN+] oder cT ≥ 2) eine Behandlung mit Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einer Taxan-basierten Standardchemotherapie (2b, B, ++)(18), und die DGHO beschreibt, dass die duale Rezeptorblockade bei HER2-positiven Patienten eine erhöhte Rate pathologisch kompletter Remissionen im Vergleich zur alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erzielt. (17) Die ESMO spricht eine Empfehlung (I, A) für die duale Rezeptor-Blockade bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko aus (29) und auch die NCCN-Leitlinie empfiehlt mit Empfehlungsgrad Kat 2A Trastuzumab plus Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie. (64)

Mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche steht somit eine therapeutische Option zur Verfügung, die, unabhängig von der Darreichungsform, die Prognose von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs deutlich verbessert.

Die Weiterentwicklung der neu zugelassenen Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) bedeutet eine Verringerung der Belastung durch die Behandlung in Form einer Zeit- und Ressourceneinsparung sowohl für die Patienten als auch für das medizinische Fachpersonal. (81) Die Verabreichung erfolgt innerhalb von fünf bis acht Minuten mit einer Nachbeobachtungszeit von 15-30 Minuten. (81) Gemäß Fachinformation dauert die intravenöse Gabe von Pertuzumab und Trastuzumab insgesamt mit Infusions- und

Nachbeobachtungszeit zwischen 3,5 bis 9,5 Stunden (Initial- bzw. Erhaltungsdosis). (82) Somit reduziert sich insbesondere die zeitliche Belastung für die Patienten und damit auch die Aufenthaltsdauer in der medizinischen Einrichtung. Für die Klinik oder Praxis bedeutet dies eine geringere Inanspruchnahme der Praxisressourcen im Sinne der Raumbelastung, aber auch der zeitlichen Inanspruchnahme des medizinischen Fachpersonals.

Bei PH FDC s.c. handelt es sich um eine gebrauchsfertige Lösung zur subkutanen Applikation. Aufgrund der Fixdosiskombination entsteht kein Verwurf. Die subkutane Darreichungsform ermöglicht die Gabe der Anti-HER2-Therapie auch dann, wenn eine intravenöse Gabe aufgrund schwer zugänglicher Venen erschwert ist oder vom Patienten abgelehnt wird. Zudem lassen sich mögliche Fehlerquellen ausschließen, wie sie bei der intravenösen Gabe zweier unterschiedlicher Medikamente, z.B. bei Berechnung der individuellen Dosierung oder durch Verwechslungsgefahr der Ampullen/ Infusionslösungen, entstehen können.

Die subkutan verabreichte Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche ist bio- und wirkäquivalent zu der intravenös verabreichten freien Kombination dieser beiden Wirkstoffe, wie anhand der Studie FeDeriCa belegt wurde (Details Modul 4B Anhang 4-G). (133) Sie bietet eine Behandlungsalternative zur i.v.-Applikation. Eine Studie zur Patientenpräferenz mit 160 Patienten bestätigt die hohe Akzeptanz für die subkutane Applikationsform. (134) In dieser Studie haben 85 % der Patienten PH FDC s.c. gegenüber der freien i.v.-Kombination vorgezogen. Die Patienten der Studie gaben an, die PH FDC s.c. zu bevorzugen, da sie durch die subkutane Applikation weniger Zeit in der Klinik verbringen müssen und weil die s.c.-Administration für die Patienten komfortabler ist. Weitere Gründe waren eine geringere emotionale Belastung durch die s.c.-Applikation und geringere Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Mehrheit der Patienten gab an, durch die PH FDC s.c. Zeit gewonnen zu haben. (134) Diese Weiterentwicklung trägt ferner dem zunehmenden Bedarf zur Flexibilisierung und Optimierung der Abläufe im klinischen Alltag Rechnung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z.B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet von Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) bei HER2-positivem frühem Brustkrebs lautet:

„Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer – EBC*)

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).“ (81)

Das Behandlungsziel bei diesen Patienten ist kurativ. Patienten mit Fernmetastasen (M1) sind nicht Teil des Anwendungsgebietes, sie werden palliativ behandelt. Diese Definition folgt der S3-Leitlinie, welche die lokoregionär begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abgrenzt. (2) Sie definiert frühen Brustkrebs über die im Grundsatz kurative Zielsetzung des primären Behandlungskonzepts, welches sowohl die neoadjuvante als auch die adjuvante Therapie umfasst.

Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) werden den TNM-Stadien T2–3, N0–1, M0 zugeordnet, Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs den TNM-Stadien T2–3, N2–3, M0 und T4a–c, alle N, M0 und Patienten mit entzündlichem Brustkrebs den TNM-Stadien T4d, N0–3, M0. (64) Entsprechend dieser Einteilung umfasst das gesamte Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. in der neoadjuvanten Therapie Patienten mit nicht fernmetastasierten T2-, T3- und T4-Tumoren. Diese Einteilung wurde schon im Rahmen der Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz angewendet und akzeptiert. (135)

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet liegen für Deutschland keine epidemiologischen Daten vor. Daher wurden die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität zunächst für alle Patienten mit Brustkrebs dargestellt und ein epidemiologisches Modell für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Für diese Berechnungen werden ergänzende Quellen und Annahmen berücksichtigt.

Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Abweichungen in den im Folgenden dargestellten Berechnungen ergeben sich daher aufgrund von Rundungen zum jeweiligen Zwischenschritt.

Allen Darstellungen und Berechnungen wurden die zum Stand September 2020 aktuellsten verfügbaren Daten zugrunde gelegt.

Folgende grundsätzliche Vereinfachungen wurden für das Modell getroffen:

- Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Da auf Basis altersspezifischer Inzidenzen die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Brustkrebs mit

weniger als 0,1 % vernachlässigbar gering ist, wurden diese nicht herausgerechnet. (136, 137)

- Das Anwendungsgebiet umfasst sowohl Frauen als auch Männer, weswegen für die Berechnung der Größe der Zielpopulation sowohl Frauen als auch Männer berücksichtigt wurden. Allerdings erkranken Männer sehr selten an Brustkrebs; so wurden im Jahr 2016 in Deutschland insgesamt 710 Neudiagnosen verzeichnet. (4) Dies entspricht weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neuerkrankungen. Daher werden Angaben der männlichen Patienten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität im Folgenden nicht detailliert beschrieben.
- Es wird von einer HER2-Testrate von 100 % ausgegangen.
- Im epidemiologischen Modell wurde angenommen, dass alle Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, eine solche auch bekommen.
- Die Berechnungen im Modell wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf.

Prävalenz des Brustkrebses

Die Darstellung in der folgenden Tabelle beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2015 – 2016. Einzelne Stadien wurden dabei nicht berücksichtigt. Gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) in Deutschland Ende 2016 bei ca. 313.514 erkrankten Frauen (Datenbankstand: Dezember 2019). (4)

Insgesamt wird bei Frauen von 2015 bis 2016 eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet (Tabelle 3-5; letzten verfügbaren 2 Jahre).

Tabelle 3-5: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2015 – 2016

Altersgruppen	2015		2016	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 – 44	23.408	69	22.818	69
45 – 54	63.148	227	62.563	228
55 – 64	73.862	458	73.295	473
65 – 74	75.032	763	72.240	757
75 +	81.632	1.040	82.598	1.088
5-Jahres-Prävalenz	317.082	2.557	313.514	2.615

Quelle: RKI Datenbankabfrage zur Prävalenz (Datenbankstand: Dezember 2019) (138)
RKI: Robert Koch-Institut

Inzidenz des Brustkrebses

Das RKI verzeichnete ca. 68.950 Brustkrebsneuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2016 (Tabelle 3-6). Die aktuell zur Verfügung stehende Prognose des RKI (letzten Inzidenzzahlen von 2016) geht für das Jahr 2020 von 69.700 Neuerkrankungen bei Frauen aus. (4)

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebspatienten lag im Jahr 2016 bei Frauen im Alter von 64 Jahren und bei Männern im Alter von 72 Jahren (Tabelle 3-6). Die Altersgruppen ab 65 Jahren waren am stärksten von Brustkrebsneuerkrankungen betroffen. (136, 137)

Nach Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2005 und 2009 sind die Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen und nach einem zwischenzeitlichen Gipfel seitdem leicht rückläufig. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der ersten Phase des Screening-Programms Tumore früher entdeckt wurden. (4)

Tabelle 3-6: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 für das Jahr 2016 (4)

Neuerkrankung	Frauen	Männer
Absolute Zahl	68.950	710
Mittleres Erkrankungsalter	64	72
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	69.700 ¹	750
¹ unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten für Frauen zwischen 50 und 74 Jahren ab 2014 ICD: International Classification of Diseases		

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Da für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet des vorliegenden Moduls keine direkten Zahlen vorliegen, wurde seitens Roche ein epidemiologisches Modell entwickelt. Prävalenzdaten sind zur Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet, da es sich im Anwendungsgebiet von PH FDC s.c. in der Neoadjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die direkt nach der Diagnose für einen begrenzten Zeitraum therapiert werden. Da die meisten Patienten mit frühem Brustkrebs nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch auf Basis von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden.

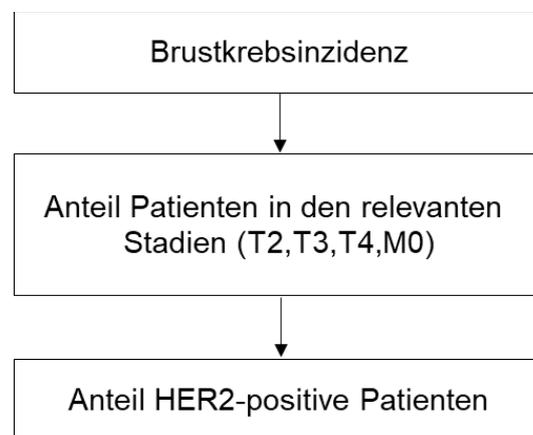
Bei der Zielpopulation handelt es sich ausschließlich um neu diagnostizierte Patienten. Daher wird für die Ableitung der Zielpopulation ein Inzidenz-basierter Ansatz gewählt. Die aktuell verfügbaren Inzidenzzahlen des RKI reichen nur bis zum Jahr 2016. Eine Prognose seitens des RKI liegt aktuell nur bis zum Jahr 2020 (letzte Inzidenzzahlen von 2016) vor (siehe Tabelle 3-6). Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. (137)

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

Abbildung 4)

- 1) Berechnung/ Prognose der Brustkrebsinzidenz
- 2) Berechnung des Anteils von Brustkrebspatienten in den relevanten (d.h. frühen) Stadien des Anwendungsgebietes (T2, T3, T4, M0)
- 3) Berechnung des Anteils HER2-positiver Patienten in diesen Stadien

Im Folgenden wurde bei allen Schritten der belastbarste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wurde jeweils eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen (siehe auch Tabelle 3-7).



HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Ad (1) Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD (Bundesrepublik Deutschland) 1987 und DDR (Deutsche Demokratische Republik) 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes verwendet. (137) Hier wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die den Annahmen der älteren, von RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) verwendeten, 13. Bevölkerungsprognose Variante 4 am ehesten folgt.

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppen-spezifischen Inzidenzraten des Brustkrebses für die Jahre 2017 bis 2026 prognostiziert. Bei dieser Prognose der Inzidenzraten wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt.

(4) Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen aus dem Jahr 2016 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt der Einführung des Mammographie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden. Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der verbleibenden Altersgruppen der Frauen und alle Altersgruppen der Männer ermittelt. (139) Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016. (137) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben.

Um die absolute Anzahl an Neuerkrankungsfällen zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-6). (137)

Anhand der Berechnung aus dem Modell wird für das Jahr 2021 eine Anzahl von **70.447** Neuerkrankungen bei Patienten mit Brustkrebs in Deutschland erwartet (Tabelle 3-9).

Ad (2) Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko besteht eine Indikation für eine präoperative systemische (neoadjuvante) Therapie. (84) Wie oben beschrieben, werden für die Selektion somit Patienten mit nicht fernmetastasierten T2-, T3- oder T4-Tumoren berücksichtigt.

Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt das relative Überleben für 49.519 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) detailliert nach pTNM aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017. Dieser Auswertung ist zu entnehmen, dass sich **38,0 %** der Patienten bei Diagnose in diesen Stadien der Erkrankung befinden. (15)

Somit werden für das Jahr 2021 **26.782 Patienten** mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ermittelt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten gerundeten Werte nicht immer zur Gesamtzahl auf. (137)

Ad (3) Anteil der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs wurde eine Analyse des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) herangezogen, welche 106.628 Datensätze umfasst. (140) Dieser Analyse, basierend auf 64.932 Patienten mit Primärerkrankung und Histologie ‚invasives Mammakarzinom (Primärtumor)‘ und abgeschlossener operativer Therapie aus dem Diagnosejahr 2018, ist zu entnehmen, dass **13,1 %** der Patienten in einem frühen Brustkrebsstadium HER2-positiv waren.

Basierend auf 26.782 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko wird somit für das Jahr 2021 angenommen, dass **3.514 Patienten** HER2-positiv sind.

Diese Patienten bilden die Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko mit PH FDC s.c. in Kombination mit einer Chemotherapie.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von PH FDC s.c. im neoadjuvanten Anwendungsgebiet erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des Brustkrebses im Jahr 2021 ermittelt (70.447 Patienten). Danach wurde der Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko berechnet (26.782 Patienten). 13,1 % der Patienten mit frühem Brustkrebs sind HER2-positiv (3.514 Patienten). Somit ergeben sich als Zielpopulation **3.514 Patienten** für das neoadjuvante Anwendungsgebiet der PH FDC s.c.

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur oder in Registern unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Modellszenarien, die eine Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert:

- Ad (2): Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Wie oben beschrieben, enthält das TRM Informationen nach pTNM zu 49.519 Patienten mit Mammakarzinom (Frauen) aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017. (15) Lediglich zu 4,2 % der Patienten fehlen Angaben zum pTNM. Damit ist diese Quelle sehr belastbar. Epidemiologische Landeskrebsregister haben entweder nur Angaben zu UICC-Stadien oder zu T-Stadien ohne Ausweisung von M0 oder M1 und sind damit nicht geeignet. Der plausibelste Wert wird daher um +/- 2 % variiert, um der Ungenauigkeit dieses Parameters Rechnung zu tragen (analog dem Vorgehen im vorherigen Dossier zu Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz).

- Ad (3): Anteil der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs

Eine weitere Auswertung des TRM zu molekularen Subtypen mit weniger Patienten (32.450 aus den Diagnosejahren 2004 - 2015) zeigt einen HER2-positiven Anteil bei Patienten mit M0 von 13,9 %. (141) Die Jahresberichte von Landeskrebsregistern zeigen keine Auswertungen zum HER2-Status. Eine von Roche durchgeführte Biomarker-Studie mit insgesamt 15.332 analysierten Patienten aus Deutschland hat gezeigt, dass der Anteil HER2-positiver Patienten ohne Fernmetastasen in Deutschland 12,1 % beträgt. Als Untergrenze wird somit 12,1 % gewählt und als Obergrenze 13,9 %. (137, 141, 142)

Zur Berechnung der geschätzten Ober- und Untergrenze der Zielpopulation der PH FDC s.c. für das neoadjuvante Anwendungsgebiet wurden die Werte der jeweiligen Parameter wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-7 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Anzahl an Brustkrebs-Neuerkrankungen und der Prognose			
Inzidenz Prognose	70.447 im Jahr 2021	keine	Sowohl die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2016). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung des Anteils an Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko			
Anteil Patienten mit Tumorstadium T2, T3, T4, M0	38,0 % (15)	+/- 2 %	Das TRM weist hohe Patientenzahlen über einen sehr langen und auch aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mangels alternativer detaillierter Auswertungen wurde die OG und UG zusätzlich mit Werten von 40,0 % und 36,0 % (+/- 2 %) berechnet.
Ad (3) Berechnung des Anteils an Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs			
Anteil HER2-positiver Patienten	13,1 % (140)	12,1 – 13,9 % (141, 142)	Der Bericht des IQTIG weist hohe Patientenzahlen über einen sehr aktuellen Zeitraum auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus einer weiteren Auswertung des TRM mit weniger Patienten und einer Biomarker-Studie mit ebenfalls weniger Patienten wird eine OG und eine UG gebildet.
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; OG: Obergrenze; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München; UG: Untergrenze			

Tabelle 3-8: Resultierende Unsicherheitsspanne der Größe der PH FDC s.c.-Zielpopulation für die neoadjuvante Behandlung

Schätzung	Resultierende Spanne der Prognose für die Zielpopulation 2021
Obergrenze	3.924
Punktschätzer (plausibelster Wert)	3.514
Untergrenze	3.060

Damit ergibt sich für die Population der Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die im Jahr 2021 für eine

neoadjuvante Behandlung in Frage kommen, einen plausibelsten Wert von **3.514** Patienten mit einer geschätzten Ober- bzw. Untergrenze von 3.924 bzw. 3.060 Patienten in Deutschland (siehe Tabelle 3-8).

Fazit

Die Gesamtpopulation der Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die im Jahr 2021 für eine neoadjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, beträgt **3.514** Patienten. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz jedoch eine leichte Überschätzung dar: Im epidemiologischen Modell wird angenommen, dass alle Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, auch eine solche bekommen. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt. (137)

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2021 – 2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ¹	83.483	83.557	83.605	83.615	83.587	83.520
Brustkrebsinzidenz (ICD-10 C50) ²	70.447	70.444	70.414	70.433	70.470	70.545
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ³	26.782	26.781	26.770	26.777	26.791	26.820
Davon HER2-positive Patienten ⁴	3.514	3.514	3.512	3.513	3.515	3.519
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine neoadjuvante Behandlung mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe und Chemotherapie in Frage kommen ⁵	3.514 (3.060 - 3.924)	3.514 (3.060 - 3.924)	3.512 (3.059 - 3.922)	3.513 (3.059 - 3.923)	3.515 (3.061 - 3.925)	3.519 (3.064 - 3.929)

¹ Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung verwendet (Variante 6 G1-L2-W2). (143, 144)

² Bei dieser Prognose der Inzidenzraten wurde der Vorgehensweise des RKI gefolgt. (4) Die altersgruppenspezifischen Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen aus dem Jahr 2016 wurden somit konstant fortgeschrieben. Damit soll der transiente Effekt der Einführung des Mammographie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden. Anhand einer Joinpoint Regression wurde auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der verbleibenden Altersgruppen der Frauen und alle Altersgruppen der Männer ermittelt. (139) Als Basisdatensatz für diese Altersgruppen dienten die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016. (137) Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben. (137)

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. (137)

³ Laut TRM beträgt der Anteil der Neuerkrankungen mit nicht fernmetastasierten T2-, T3- und T4-Tumoren 38,0 %. (15)

⁴ Für primären Brustkrebs bzw. Brustkrebs in den relevanten Stadien wird ein Anteil von 13,1 % HER2-positiver Patienten angenommen. (140)

⁵ Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Alle Rechenschritte wurden im Modell für jeden Zwischenschritt getrennt für Frauen und Männer durchgeführt, werden aber in dieser Tabelle bei jedem Zwischenschritt gerundet in Summe dargestellt. (137) BRD: Bundesrepublik Deutschland; DDR: Deutsche Demokratische Republik; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut; TRM: Tumorregister München.						

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Auf Basis des oben beschriebenen Inzidenzmodells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation, die in Deutschland für die neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit PH FDC s.c. in Frage kommen über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-10):

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von PH FDC s.c. für die Jahre 2021 – 2026 für das zu bewertende neoadjuvante Anwendungsgebiet

2021	2022	2023	2024	2025	2026
3.514 (3.060 - 3.924)	3.514 (3.060 - 3.924)	3.512 (3.059 - 3.922)	3.513 (3.059 - 3.923)	3.515 (3.061 - 3.925)	3.519 (3.064 - 3.929)
Angegeben sind der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze (in Klammern) der Zielpopulation. Quelle: Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist in einer Excel-Tabelle als Quelle hinterlegt (137) und in Tabelle 3-9 dargestellt PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie	3.514 (3.060 – 3.924)	3.087 (2.688 – 3.447)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z.B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit PH FDC s.c. in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt.

Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555 / 83.166.711), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird. (137, 143, 145) Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2021 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 angegeben.

Der plausibelste Wert an GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für das vorliegende neoadjuvante Anwendungsgebiet in Frage kommen, beträgt somit 3.087 Patienten (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit PH FDC s.c. im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, Prognose für 2021

		Anzahl Patienten
A	Brustkrebs-Neuerkrankungen	70.447
B	Davon Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (38,0 % aus A)	26.782
C	Davon HER2-positive Patienten (13,1 % aus B)	3.514
D	Davon GKV-Patienten: C*87,8 %	3.087
	Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die für eine neoadjuvante Behandlung mit PH FDC s.c. und Chemotherapie in Frage kommen	3.087

* Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet.

Quelle: Tabelle 3-9

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe

Die Zielpopulation der PH FDC s.c. unterscheidet sich nicht von der der freien i.v.-Kombination. Damit gibt es hinsichtlich der Patientenpopulation in der Indikation keinen Unterschied im Vergleich zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Es wird damit bei der Behandlung dieser Patienten lediglich zu einer Umverteilung von Patienten von der intravenösen Darreichungsform auf die subkutane Darreichungsform kommen. Durch die Einführung der subkutanen Darreichungsform werden keine zusätzlichen Patienten behandelt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
PH FDC s.c. in Kombination mit Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung	Beträchtlich*	3.087 (2.688 – 3.447)
* Das Ausmaß des Zusatznutzens bezieht sich auf den Vergleich von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche mit Trastuzumab Roche jeweils in Kombination mit Standardchemotherapie. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden als Zielpopulation 3.087 erwachsene GKV-Patienten, die für eine neoadjuvante Therapie mit PH FDC s.c. im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ in Frage kommen, ermittelt.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine Spanne von 2.688 – 3.447 Patienten für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern und Leitlinien herangezogen sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland [GEKID], Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [ADT] und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels manueller Suche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da das RKI für die vorliegende Fragestellung die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland darstellt. Zur Brustkrebsinzidenz liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2016) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. (5)

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2019 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung verwendet (Variante 6 G1-L2-W2). (137)

Angaben zum Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, und zum Anteil derer mit HER2-positivem Brustkrebs wurden sowohl aus Publikationen als auch dem Tumorregister München entnommen. (15, 140–142)

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 bis 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Berechnungsschritten wurde die Anzahl der GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet „neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ abgeleitet. (137)

Der Anteil der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen. (145)

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Harbeck N, Kiechle M, Paepke S, Schmalfeldt B. Gynäkologische Tumoren: Mammakarzinom. S. 419-438. In: Onkologie integrativ -Konventionelle und komplementäre. Elsevier, Urban & Fischer. 2006.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
3. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet (London, England); 367(9510):595–604, 2006.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016: Stand: Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 17.09.2020].
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle 2017, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung: Stand: 09.2019. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=24245058&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpr=4&p_lfd_nr=2&p_sprache=D&p_new_s=N&p_janein=J [aufgerufen am: 06.10.2020].
6. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health; 16(1):186, 2017. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4.
7. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussalotti G, Tavassoli FA. Breast Carcinoma. In: Tavassoli, F.A., Devilee, P., editors: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. (WHO classification of tumours; Band 4) 2003: S.13-14 des Kapitels Breast Carcinoma.
8. Tumorzentrum München, Rühl IM, Artmann IA, Baumgärtner AK, Ditsch M, Imhoff K et al. Das hereditäre Mammakarzinom S.100-118 und Pathologie des Mammakarzinoms S 54-83. In: TZM, Janni, W., editors: Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag 2009, 2009.
9. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol (Dordr.); 34(2):71–88, 2011.

10. Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg J, Dunst J. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. S. 4215-4331. In: Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer. 2006.
11. Iwamitsu Y, Shimoda K, Abe H, Tani T, Okawa M, Buck R. Anxiety, emotional suppression, and psychological distress before and after breast cancer diagnosis. *Psychosomatics*; 46(1):19–24, 2005. doi: 10.1176/appi.psy.46.1.19.
12. Maxwell JR, Bugbee ME, Wellisch D, Shalmon A, Sayre J, Bassett LW. Imaging-Guided Core Needle Biopsy of the Breast: Study of Psychological Outcomes. *The breast journal*; 6(1):53–61, 2000.
13. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Archives of general psychiatry*; 52(2):89–99, 1995.
14. Golden-Kreutz DM, Andersen BL. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. *Psycho-oncology*; 13(3):211–20, 2004. doi: 10.1002/pon.736.
15. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival: Stand: 10.01.2020. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
16. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*; 67(4):290–303, 2017. doi: 10.3322/caac.21393.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 06.10.2020].
18. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
19. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*; 19(5):403–10, 1991.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 352(9132):930–42, 1998.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 365(9472):1687–717, 2005. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66544-0.

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Peto, R., Davies C, Godwin J, Gray R., Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*; 379(9814):432–44, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
23. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *N Engl J Med*; 353(16):1652–4, 2005. doi: 10.1056/NEJMp058197.
24. Nanda R. "Targeting" Triple-Negative Breast Cancer: The Lessons Learned From BRCA1-Associated Breast Cancers. *Seminars in oncology*; 38(2):254–62, 2011.
25. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*; 406(6797):747–52, 2000.
26. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 98(19):10869–74, 2001.
27. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*; 22(8):1736–47, 2011.
28. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*; 40(18):2667–75, 2004. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.021.
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
30. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 28(8):1700–12, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
31. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*; 182(3):311–22, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
32. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*; 131(1):18–43, 2007. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.
33. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 100(15):8933–8, 2003.

34. Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell*; 28(4):865–71, 1982.
35. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*; 235(4785):177–82, 1987.
36. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer*; 9(7):463–75, 2009. doi: 10.1038/nrc2656.
37. Kim HH, Sierke SL, Koland JG. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. *J. Biol. Chem.*; 269(40):24747–55, 1994.
38. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*; 19(13):3159–67, 2000.
39. Rowinsky EK. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annu. Rev. Med.*; 55(1):433–57, 2004. doi: 10.1146/annurev.med.55.091902.104433.
40. Soltoff SP, Carraway KL, Prigent SA, Gullick WG, Cantley LC. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol. Cell. Biol.*; 14(6):3550–8, 1994.
41. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2(2):127–37, 2001. doi: 10.1038/35052073.
42. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*; 28(20):3271–7, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet (London, England)*; 375(9712):377–84, 2010.
44. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*; 12(3):236–44, 2011. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70033-x.
45. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*; 13(1):25–32, 2012.
46. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a

- parallel HER2-negative cohort. *Lancet* (London, England); 15(6):640–7, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
47. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*; 372(8):724–34, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
 48. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*; 17(6):791–800, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
 49. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 353(16):1659–72, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa052306.
 50. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja E de, Procter M, Suter TM et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*; 382(9897):1021–8, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
 51. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E de et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*; 389(10075):1195–205, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
 52. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 353(16):1673–84, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa052122.
 53. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *JCO*; 29(25):3366–73, 2011. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0868.
 54. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *JCO*; 32(33):3744–52, 2014. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
 55. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R et al. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *JCO*; 27(34):5685–92, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4577.
 56. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 365(14):1273–83, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
 57. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus

- cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Quelle: CrossRef. General Session Abstracts: American Association for Cancer Research; 2016. S5-04-S5-04.
58. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncologist*; 13(6):620–30, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0001.
 59. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*; 34(6):539–57, 2008. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.013.
 60. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J, Means RE. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*; 6(6):e21030, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0021030.
 61. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 353(16):1673, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
 62. O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, Spielmann M, Perez EA, Joensuu H et al. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *JCO*; 33(24):2600–8, 2015. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8620.
 63. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*; 142(11):1364–82, 2018. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
 64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.6.2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 06.10.2020].
 65. von Minckwitz G., Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant

- chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J.Clin.Oncol.*; 30(15):1796–804, 2012.
66. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer, C. E., Jr., Mamounas EP, Fisher B et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(13):2019–27, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
 67. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr*; 2011(43):147–51, 2011.
 68. Bonnefoi H, Litiere S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 25(6):1128–36, 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu118.
 69. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*; 384(9938):164–72, 2014. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62422-8.
 70. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(26):3242–9, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2779.
 71. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 16(8):2672–85, 1998.
 72. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, Woodward WA, Meric-Bernstam F, Buzdar AU et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24(8):1999–2004, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt131.
 73. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *European journal of cancer*; 47(14):2084–90, 2011. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.014.

74. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer, C. E., Jr. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(32):3960–6, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369.
75. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 25(19):2650–5, 2007. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2271.
76. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde, C. J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*; 94(10), 2007. doi: 10.1002/bjs.5894.
77. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America*; 23(3):505–23, 2014. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006.
78. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer, C. E., Jr., Jeong JH, Tan-Chiu E et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(13):2028–37, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.04.3273.
79. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*; 26(12):2838–48, 2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
80. Stebbing J, Baranau Y, Manikhas A, Lee SJ, Thiruchelvam P, Leff D et al. Total pathological complete response versus breast pathological complete response in clinical trials of reference and biosimilar trastuzumab in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*; 18(6):531–41, 2018. doi: 10.1080/14737140.2018.1457442.
81. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].
82. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 26.09.2020].
83. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 25.09.2020].
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 6. August 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger

- (BAnz AT 06.10.2020 B3), Inkrafttreten: 7. Oktober 2020: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.pdf [aufgerufen am: 14.10.2020].
85. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(12):1940–9, 2006. doi: 10.1200/jco.2005.02.6187.
 86. von Minckwitz G., Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*; 125(1):145–56, 2011. doi: 10.1007/s10549-010-1228-x.
 87. IQTIG, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsreport 2019: Stand: 25.09.2019. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf [aufgerufen am: 23.07.2020].
 88. Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta*; 1198(2-3):165–84, 1994. doi: 10.1016/0304-419x(94)90012-4.
 89. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med*; 7(5):e1000279, 2010. doi: 10.1371/journal.pmed.1000279.
 90. Chen JQ, Russo J. ER α -negative and triple negative breast cancer: Molecular features and potential therapeutic approaches. *Biochim. Biophys. Acta - Reviews on Cancer*; 1796(2):162–75, 2009. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.06.003.
 91. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J. Clin. Oncol.*; 28(1):92–8, 2010.
 92. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, S ave-S oderborgh J, Anbazhagan R et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J. Clin. Oncol.*; 10(7):1049–56, 1992.
 93. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: Risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J*; 15(5):454–60, 2009. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00789.x.
 94. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*; 229(4717):974–6, 1985.
 95. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J. Clin. Oncol.*; 23(19):4265–74, 2005.

96. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: Poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*; 15(8):2894–904, 1997. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2894.
97. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*; 344(11):783–92, 2001. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
98. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J. Clin. Oncol.*; 28(10):1684–91, 2010.
99. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The oncologist*; 14(4):320–68, 2009.
100. Müller V, Harbeck N. Neoadjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms. In: Scharl, A., editor.: Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. State of Art. 6th edition. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Zuckschwerdt. München. 2013: S. 151-165.
101. Schrodi S, Engel J, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, Ingo Bauernfeind, editors.: Manual Mammakarzinome. 17th edition: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. 2019; 2019.
102. Solomayer EF, Fehm T. Lokoregionäres Rezidiv. In: Scharl, A., editor.: Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: State of the Art 6th edition. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Zuckschwerdt. München. 2013: S. 258 – 266.
103. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast cancer research : BCR*; 14(2):R55, 2012. doi: 10.1186/bcr3156.
104. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*; 11(3):R31, 2009. doi: 10.1186/bcr2261.
105. Neven P, van Calster B, van den Bempt I, van Huffel S, van Belle V, Hendrickx W et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*; 110(1):153–9, 2008. doi: 10.1007/s10549-007-9687-4.
106. Benchalal M, Le Prisé E, Lafontan B de, Berton-Rigaud D, Belkacemi Y, Romestaing P et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in

- patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery. *Cancer*; 104(2):240–50, 2005. doi: 10.1002/cncr.21161.
107. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*; 91(1):23–32, 2009. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.026.
108. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist*; 9(6):606–16, 2004. doi: 10.1634/theoncologist.9-6-606.
109. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., editors.: *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. 10th edition. Wolters Kluwer. 2014: S.1147-1148.
110. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*; 97(13):966–75, 2005. doi: 10.1093/jnci/dji172.
111. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, Wilt JH de, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer: an overview. *Critical reviews in oncology/hematology*; 93(2):116–26, 2015. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.003.
112. Parton M, Dowsett M, Ashley S, Hills M, Lowe F, Smith IE. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*; 13(2):97–103, 2004. doi: 10.1016/j.breast.2003.08.004.
113. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Viens P, Bertucci F. Defining the molecular biology of inflammatory breast cancer. *Seminars in oncology*; 35(1):41–50, 2008. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.11.015.
114. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast cancer research and treatment*; 109(3):417–26, 2008. doi: 10.1007/s10549-007-9671-z.
115. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast cancer research : BCR*; 2(6):423–9, 2000. doi: 10.1186/bcr89.
116. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 352(8):2302, 2007. doi: 10.1002/14651858.CD004421.pub2.
117. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 77(10):1079–87, 2017. doi: 10.1055/s-0043-119542.
118. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*; 30(10):1541–57, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz235.

119. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(15):1747–9, 2012. doi: 10.1200/jco.2011.41.3161.
120. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882> [aufgerufen am: 25.09.2020].
121. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*; 9(1):16–32, 2012.
122. Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Review of Anticancer Therapy*; 11(2):263–75, 2011. doi: 10.1586/era.10.226.
123. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *The British journal of surgery*; 101(8):912–24, 2014. doi: 10.1002/bjs.9545.
124. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol*; 182(2):150–62, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200002)182:2<150::AID-JCP3>3.0.CO;2-E.
125. Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: Lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*; 9(14):5078–84, 2003.
126. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *JCO*; 28(7):1138–44, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2024.
127. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 30(14):1594–600, 2012. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4207.
128. Friess T, Scheuer W, Hasmann M. Superior anti-tumour activity after combination treatment with pertuzumab and trastuzumab against NSCLC and breast cancer xenograft tumours in: Basic science and bench to bedside (lab): Abstract 96PD from 31st ESMO Congress 09.2006; 2006.
129. Nahta R, Hung M-C, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*; 64(7):2343–6, 2004. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3856.
130. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*; 69(24):9330–6, 2009. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4597.

131. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res*; 71(24), 2011. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS11-S5-6.
132. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24(9):2278–84, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
133. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Primary CSR Study WO40324 (FeDeriCa) - A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382.: Stand: 12.2019; 2019.
134. O'Shaughnessy J, Sousa S, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of Oncology*; 31(Supplement 4):306–7, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.287.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_BAnz.pdf [aufgerufen am: 17.11.2020].
136. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 25.09.2020].
137. Roche Pharma AG. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell PH FDC s.c. in der Neoadjuvanz: Stand: 2020.
138. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenbankstand 17.12.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [aufgerufen am: 25.09.2020].
139. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.*; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.

140. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018 - Mammachirurgie - Qualitätsindikatoren und Kennzahlen: Stand: 23.07.2019. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
141. Schrodì S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G., Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten.: Stand: 29.06.2017. URL: https://www.tumorregistermuenchen.de/facts/spec/spec_C50f__20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].
142. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: Variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Modern Pathology*; 30(2):217–26, 2017. doi: 10.1038/modpathol.2016.164.
143. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D> [aufgerufen am: 16.09.2020].
144. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2018: Stand: 27.06.2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html [aufgerufen am: 05.04.2020].
145. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 14. April 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [aufgerufen am: 17.09.2020].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-25 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-25 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z.B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z.B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z.B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z.B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus der neoadjuvanten Phase (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1
Doxorubicin		In Zyklen	4	1
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
Doxorubicin		In Zyklen	4	1
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1
Epirubicin		In Zyklen	4	1
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
Epirubicin		In Zyklen	4	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel		In Zyklen In Zyklen	4 4	1 1
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4	1 1 1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	In Zyklen	4	1
Docetaxel		In Zyklen	4	1
Epirubicin		In Zyklen	4	1
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	In Zyklen	4	1
Paclitaxel		In Zyklen	4	1
Epirubicin		In Zyklen	4	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschliessende postneoadjuvante Therapiephase. (1)

¹ Begründung zur ZVT:
Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapie-schemata, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Behandlung des primären Brustkrebs wird unterschieden, ob die systemische Therapie vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) beginnt. Bei Patienten, die neoadjuvant behandelt werden, schliesst sich nach der Operation eine postneoadjuvante Therapie an.

Gemäss Leitlinien stellt eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko den Therapiestandard dar. Die

Standardchemotherapie umfasst ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel), Cyclophosphamid und ggf. ein Anthrazyklin (Epirubicin oder Docorubicin). (2–8) Entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA-Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz vom 18. Februar 2016 (Vorgangsnummer 2015-09-01-D-177) (1) werden nur die Kombinationen der neoadjuvanten Phase dargestellt bestehend aus Anti-HER2-Therapie

- in Kombination mit Docetaxel,
- in Kombination mit Paclitaxel,
- in Kombination mit Docetaxel und Doxorubicin,
- in Kombination mit Paclitaxel und Doxorubicin,
- in Kombination mit Docetaxel und Epirubicin und
- in Kombination mit Paclitaxel und Epirubicin

jeweils ohne Cyclophosphamid. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird nicht betrachtet. (1)

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). (9)

Zur isolierten Betrachtung der für die Bewertung relevanten neoadjuvanten Therapie mit PH FDC s.c. wird eine Behandlung über vier Zyklen, jeweils im Abstand von drei Wochen, für die Darstellung des Verbrauchs und der Therapiekosten angenommen. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird – entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA-Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz vom 18. Februar 2016 (Vorgangsnummer 2015-09-01-D-177) – nicht betrachtet. (1)

In der Fachinformation von PH FDC s.c. wird kein bestimmtes Chemotherapieregime spezifiziert, sondern auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. (9) Dort sind die zulassungsrelevanten Studien NeoSphere und TRYPHAENA beschrieben. Zur besseren Vergleichbarkeit werden allerdings nur die Wirkstoffe berücksichtigt, die Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. (1)

Die Schemata unterscheiden sich in der Wahl, Kombination und Behandlungsdauer der Chemotherapie-Partner (Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin und Epirubicin).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist ein Therapieschema bestehend aus Trastuzumab, einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) (siehe Abschnitte 3.1.1 und 0). (10) Trastuzumab ist als intravenöse und subkutane Darreichungsform zugelassen. Für die subkutane Darreichungsform wird eine dreiwöchentliche Anwendung empfohlen, für die intravenöse Darreichungsform ist zusätzlich eine wöchentliche Anwendung möglich. (11, 12) Zur besseren Vergleichbarkeit der Verbrauchs- und Therapiekosten mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird nur die dreiwöchentliche Anwendung dargestellt.

Gemäß Fachinformation ist Trastuzumab „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: [...] in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser“ (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). (11, 12)

Für Patienten mit HER2-positivem primären Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer der Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche insgesamt ein Jahr (17,4 Zyklen) unabhängig davon, ob die systemische Therapie neoadjuvant oder adjuvant begonnen wird. (11) Zur besseren Vergleichbarkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel und in Anlehnung an die Tragenden Gründe des G-BA vom 18. Februar 2016 wird nur die neoadjuvante Behandlung dargestellt. Zudem wird aus Gründen der Vergleichbarkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel eine Behandlung über vier Zyklen angenommen. (1)

Zur begleitenden neoadjuvanten Chemotherapie wird ebenfalls auf die Tragenden Gründe des G-BA zur Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz vom 18. Februar 2016 verwiesen. (1)

Weiterhin erfolgt die Darstellung der ZVT auch mit Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform (Herceptin[®] s.c.) und mit dem günstigsten biosimilaren Antikörper (Trazimera[®]).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2- positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	In Zyklen In Zyklen	4 4
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel	*	In Zyklen In Zyklen	4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Doxorubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Epirubicin	*	In Zyklen In Zyklen In Zyklen	4 4 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschließende postneoadjuvante Therapiephase. (1)</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u> Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Anzahl der Behandlungstage wurde auf Basis der jeweiligen Fachinformation sowie nach den Angaben in verschiedenen Leitlinien (S3-Leitlinie, Empfehlungen der AGO und Leitlinien der NCCN) ermittelt. (2, 4, 5, 9, 11–16) Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Behandlungszyklus. Folglich entspricht die Anzahl der Behandlungstage der Anzahl der Behandlungszyklen (siehe Tabelle 3-15).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z.B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	4	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	3.000 mg Pertuzumab/ 2.400 mg Trastuzumab
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Trastuzumab Roche i.v.	*	4	600 mg	450 mg	1.950 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Trastuzumab Roche s.c.	*	4		600 mg	2.400 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Doxorubicin		4		60 - 110 mg	240 - 440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Initialdosis: Erster Zyklus	Folgezyklen	
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Docetaxel		4	140 mg	180 mg	680 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	4	570 mg	420 mg	1.830 mg
Paclitaxel		4		330 mg	1.320 mg
Epirubicin		4		110 - 160 mg	440 - 640 mg

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z.B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschließende postneoadjuvante Therapiephase (1)

¹ **Begründung zur ZVT:**

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z.B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Begründung der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße

Für Pertuzumab Roche, Trastuzumab, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin und Epirubicin liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) Defined Daily Doses (DDD) vor (z.B. Pertuzumab Roche: 20 mg parenteral; Trastuzumab: 20 mg für die intravenöse und 29 mg für die subkutane Darreichungsform; Docetaxel: 6,43 mg parenteral). (17) Dennoch ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dokuments nicht zweckmäßig, da die DDD nach Definition des WIdO „die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt und die betrachteten Therapien in Zyklen verabreicht werden. (18)

Laut WIdO ist zu berücksichtigen, dass die DDD eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis wiedergibt. Des Weiteren ist es möglich, dass sich die therapeutischen Dosen für individuelle Patienten und Patientengruppen von der DDD unterscheiden, da sie auf individuellen Eigenschaften, wie Körpergewicht, Alter und Schwere der Erkrankung, beruhen. (18)

Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.), Trastuzumab, Docetaxel, Paclitaxel, Epirubicin und Doxorubicin sind Arzneimittel, die zur Behandlung onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden. Da sie nicht täglich gegeben werden sondern in Zyklen, werden in diesem Dossier die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Dosierungen je Zyklus angegeben. Bei PH FDC s.c. und bei Trastuzumab Roche in der subkutanen Darreichungsform handelt es sich um eine fixe Dosierung, bei Trastuzumab Roche in der intravenösen Darreichungsform um körpergewichtsabhängige Dosierungen. Für Docetaxel, Paclitaxel, Epirubicin und Doxorubicin werden Dosierungen je Quadratmeter Körperoberfläche verwendet. (9, 11–16)

Berechnungen der Angaben des Durchschnittspatienten

Der Jahresdurchschnittsverbrauch hängt von der Anzahl der verabreichten Zyklen bzw. der Therapiedauer, der Definition des ‚Durchschnittspatienten‘ und der damit einhergehenden verbrauchten Menge in mg (ggf. in Abhängigkeit von Körpergewicht [kg] bzw. Körperoberfläche [KOF, m²]) ab.

Für die Angaben zum Durchschnittsgewicht eines Brustkrebspatienten werden die Daten des Statistischen Bundesamts zum durchschnittlichen Gewicht von Frauen in Deutschland verwendet, da Brustkrebs bei Männern sehr selten auftritt. (19) Laut Mikrozensus beträgt die durchschnittliche Körpergröße einer Bundesbürgerin (> 18 Jahre) 166 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 68,7 kg. Diese Werte werden hier auch als durchschnittliche Werte für einen Brustkrebspatienten herangezogen.

Die Körperoberfläche (KOF [m²]) wird mit der Formel von Dubois & Dubois: (20)

$$\text{KOF} = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

KOF = 1,76 m² (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Dieser Wert wird für weitere Berechnungen zu Grunde gelegt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.)

Bei PH FDC s.c. wird zwischen einer Initial- und einer Erhaltungsdosis unterschieden. Gemäß Fachinformation werden eine Initialdosis von 1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab und eine Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab empfohlen. (9)

PH FDC s.c. ist in einer 20 ml (1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) und in einer 15 ml (600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab) Durchstechflasche erhältlich. Dies entspricht einer 20 ml Durchstechflasche für den ersten Zyklus und jeweils einer 15 ml Durchstechflasche für die drei Folgezyklen. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.000 mg Pertuzumab / 2.400 mg Trastuzumab (drei Packungen à 600 mg Pertuzumab / 600 mg Trastuzumab plus eine Packung à 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab).

Docetaxel

Entsprechend der Docetaxel-Fachinformation wird Docetaxel entweder in einer Dosis von 75 mg/m² oder 100 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. (9, 16) Wenn Docetaxel zusammen mit PH FDC s.c. verabreicht wird, kann gemäß der Fachinformation von PH FDC s.c. mit einer Dosis Docetaxel von 75 mg/m² begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² gesteigert werden. (9) Auch gemäß des NeoSphere Studienprotokolls konnte die Dosis von Docetaxel von 75 mg/m² auf 100 mg/m² gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wurde. Diese Steigerung wurde gemäß klinischem Studienbericht (CSR) in fast allen Fällen vorgenommen (Zyklus zwei: 96,8 %; Zyklus drei: 97,3 %; Zyklus vier: 97,9 %). (21) Für den Jahresdurchschnittsverbrauch werden daher eine Initialdosis von 75 mg/m² KOF und drei Erhaltungsgaben von 100 mg/m² KOF berücksichtigt. (21, 22) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Docetaxel somit ein Durchschnittsverbrauch von 132 mg für die Initialdosis und 176 mg pro Folgezyklus. Docetaxel ist in einer 20 mg, 140 mg und 160 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 140 mg für die Initialdosis und 180 mg pro Folgezyklus. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 680 mg (eine Packung à 140 mg plus drei Packungen à 160 mg plus drei Packungen à 20 mg).

Paclitaxel

Paclitaxel wird fachinformationskonform in einer Dosis von 175 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. (13) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Paclitaxel somit ein Durchschnittsverbrauch von 308 mg. Paclitaxel ist in einer 30 mg, 100 mg, 150 mg und 300 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 330 mg pro Zyklus. Bei vier Zyklen resultiert daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.320 mg (vier Packungen à 300 mg plus vier Packungen à 30 mg).

Doxorubicin

Doxorubicin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 30 – 60 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. (15) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Doxorubicin somit ein Durchschnittsverbrauch von 52,8 mg bis 105,6 mg. Doxorubicin ist in einer 10 mg, 50 mg und 100 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 60 mg bis 110 mg Doxorubicin pro Zyklus. Daraus resultiert bei vier Zyklen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 240 mg bis 440 mg Doxorubicin (vier Packungen à 60 mg bis vier Packungen à 100 mg plus vier Packungen à 10 mg).

Epirubicin

Epirubicin wird in einer Dosis von 60 – 90 mg/m² KOF alle drei Wochen verabreicht. (14) Bei einem durchschnittlichen Patienten von 1,76 m² KOF ergibt sich für Epirubicin somit ein Durchschnittsverbrauch von 105,6 mg bis 158,4 mg. Epirubicin ist in einer 10 mg, 50 mg, und 100 mg Durchstechflasche erhältlich. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 110 mg bis 160 mg Epirubicin pro Zyklus. Bei vier Zyklen resultiert daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 440 mg bis 640 mg Epirubicin (vier Packungen à 100 mg plus vier Packungen à 10 mg bis vier Packungen à 100 mg plus vier Packungen à 50 mg plus vier Packungen à 10 mg).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin und Epirubicin gilt auch für die ZVT, da die Anzahl an Zyklen und der Verbrauch pro Gabe in beiden Gruppen identisch sind.

Trastuzumab i.v.

Trastuzumab Roche (Herceptin[®] i.v.) und Trastuzumab von Pfizer (Trazimera[®]) werden laut Fachinformation in einer Initialdosis von 8 mg/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen verabreicht. (11, 23) Dosisanpassungen von Trastuzumab werden nicht empfohlen. Gemäß Fachinformation kann Trastuzumab auch wöchentlich verabreicht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit des Verbrauchs- und der Therapiekosten mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird nur die dreiwöchentliche Anwendung dargestellt. Bei einem durchschnittlichen Patienten von 68,7 kg beläuft sich somit die Initialdosis für den ersten Zyklus auf 550 mg und die Erhaltungsdosis auf 412 mg für die drei Folgezyklen.

Die intravenöse Anwendungsform von Trastuzumab Roche (Herceptin[®] i.v.) ist in einer 150 mg Packung erhältlich. (11) Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 600 mg Wirkstoff für die Initialdosis und 450 mg für die drei Folgezyklen. Dies entspricht vier Packungen für den ersten Zyklus und drei Packungen für jeden der drei Folgezyklen. (11) Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.950 mg (13 Packungen à 150 mg).

Trastuzumab intravenös von Pfizer (Trazimera®) ist in einer 150 mg und einer 420 mg Packung erhältlich. (23) Die Kombination dieser zwei Packungen ergibt unter den von verschiedenen Anbietern verfügbaren biosimilaren Antikörpern die günstigsten GKV-Kosten. Mit Bezugnahme auf die oben gemachten Angaben ergibt dies, unter Berücksichtigung des Verwurfs, einen Verbrauch von 570 mg Wirkstoff für die Initialdosis und 420 mg für die drei Folgezyklen. Dies entspricht einer Packung à 420 mg und einer Packung à 150 mg für den ersten Zyklus und einer Packung à 420 mg für jeden der drei Folgezyklen. (23) Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.830 mg (vier Packungen à 420 mg plus eine Packung à 150 mg).

Trastuzumab s.c.

In der Fachinformation zu Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) wird eine Dosierung von 600 mg unabhängig vom Körpergewicht empfohlen. (12) Es wird keine Initialdosis benötigt. Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2.400 mg (vier Packungen à 600 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	1200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung 7.903,25 €	7.441,73 € [1,77 €, 459,75 €]
PH FDC s.c. Injektionslösung Roche Pharma AG	600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung 5.250,06 €	4.943,98 € [1,77 €, 304,31 €]
Trastuzumab i.v. (Herceptin® i.v.) Roche Pharma AG	150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 1 Durchstechflasche 859,79 €	809,80 € [1,77 €, 48,22 €]
Trastuzumab s.c. (Herceptin® s.c.) Roche Pharma AG	600mg/5ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche 2.596,86 €	2.446,22 € [1,77 €, 148,87 €]
Trastuzumab i.v. Biosimilar (Trazimera®) ⁵ Pfizer	420 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat 2.108,60 €	1.986,57 € [1,77 €, 120,26 €]
Trastuzumab i.v. Biosimilar (Trazimera®) ⁵ Pfizer	150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat 766,96 €	722,24 € [1,77 €, 42,95 €]
Docetaxel (Docetaxel axios) AxioNovo GmbH	20 mg/ml 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 168,06 €	158,63 € [1,77 €, 7,66 €]
Docetaxel (Docetaxel axios) AxioNovo GmbH	20 mg/ml 140 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.116,86 €	1.061,24 € [1,77 €, 53,85 €]
Docetaxel Docetaxel axios AxioNovo GmbH	20 mg/ml 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.362,13 €	1.184,92 € [1,77 €, 175,44 €]
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	6 mg/ml 30 mg Infusionslösungskonzentrat 95,67 €	89,77 € [1,77 €, 4,13 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) Fresenius Kabi Deutschland GmbH	6 mg/ml 300 mg Infusionslösungskonzentrat 867,31 €	823,84 € [1,77 €, 41,70 €]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) HEXAL AG	2 mg/ml 10 mg Infusionslösungskonzentrat 39,03 €(Festbetrag)	35,19 € [1,77 €, 2,07 €]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) HEXAL AG	2 mg/ml 50 mg Infusionslösungskonzentrat 147,18 €(Festbetrag)	135,45 € [1,77 €, 9,96 €]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL®) HEXAL AG	2 mg/ml 100 mg Infusionslösungskonzentrat 278,32 €(Festbetrag)	276,55 € [1,77 €, 0,00 €]
Epirubicin (EPIMEDAC) Medac GmbH	10 mg Injektionslösung 38,26 €	35,15 € [1,77 €, 1,34 €]
Epirubicin (EPIMEDAC) Medac GmbH	50 mg Injektionslösung 151,59 €	142,96 € [1,77 €, 6,86 €]
Epirubicin (EPIMEDAC) Medac GmbH	100 mg Injektionslösung 293,20 €	277,68 € [1,77 €, 13,75 €]
<p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 01.09.2020 (24)</p> <p>* Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde.</p> <p>¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</p> <p>² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)</p> <p>³ Dieser Wirkstoff unterliegt einem Festbetrag nach § 35 SGB V. Daher wird in der Berechnung der Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) und der fiktive Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers) abgezogen</p> <p>⁴ Herleitung des Rabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V unter Verwendung des Festbetrags nach § 35 SGB V als fiktiver Apothekenabgabepreis</p> <p>⁵ Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Ermittlung der Kosten aus GKV-Perspektive sind zum einen der Apothekenverkaufspreis (AVP) und zum anderen die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V relevant. Zur Berechnung der Kosten werden, sofern vorhanden, folgende gesetzliche Rabatte vom AVP abgezogen: (25)

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag von 1,77 €)
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Der Kostenberechnung liegen die Preisangaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020) zugrunde. (24) Die hier dargestellten Handelsformen werden entsprechend für die Berechnungen in Abschnitt 3.3.5 herangezogen.

Den Berechnungen liegt jeweils die aus GKV-Sicht günstigste Packung bzw. die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten günstigste Packungskombination zugrunde. Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Docetaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Paclitaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin	*	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Docetaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin-sowie Docetaxel-Gabe	9
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Paclitaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin- sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin	*	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Docetaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor, und während der Docetaxel- sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin- sowie Docetaxel-Gabe	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor und einmal während der Therapie mit PH FDC s.c. vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Paclitaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin-sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹				
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	4
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin-sowie Docetaxel-Gabe	9
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe, und dann bei jeder Doxorubicin-sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin-sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel- sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin sowie Docetaxel-Gabe	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	4
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel- sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin- sowie Docetaxel-Gabe	9
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin-sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab s.c. Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel- sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin- sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Trastuzumab Roche s.c.	*	
Docetaxel Epirubicin		Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel- sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin sowie Docetaxel-Gabe	9
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Docetaxel-Gabe	4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel	2
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-Gabe wöchentlich	13
		Überwachung Leberfunktion	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin-sowie Docetaxel-Gabe	9
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor Therapie-Beginn, während jeder Doxorubicin-Gabe und nach Doxorubicin-Therapie	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Doxorubicin-Gabe wöchentlich	25

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Doxorubicin-Gabe und dann bei jeder Doxorubicin- sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Paclitaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Paclitaxel-Gabe	1
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Paclitaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Paclitaxel-sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin-sowie Paclitaxel-Gabe	9
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	bei jeder Paclitaxel-Gabe	4
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	bei jeder Trastuzumab-Gabe (Erhaltungsdosis) und Docetaxel-Gabe	3
		Praxisklinische Betreuung 6h	einmalig bei der ersten Trastuzumab-Gabe und Docetaxel-Gabe	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	vor Therapie-Beginn und anschließend alle 12 Wochen bei Trastuzumab und Docetaxel vor, während und nach der Behandlung mit Epirubicin	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	einmalig vor und während der Docetaxel- sowie Epirubicin-Gabe wöchentlich	25
		Überwachung Leberfunktion	einmalig vor der Epirubicin-Gabe und dann bei jeder Epirubicin sowie Docetaxel-Gabe	9

Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.

* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschließende postneoadjuvante Therapiephase (1)

¹ Begründung zur ZVT:

Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera® aufgeführt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der jeweiligen aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind.

Alle aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind im nachfolgenden Text nicht explizit für das Biosimilar Trazimera® beschrieben, da die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen wie bei Trastuzumab intravenös von Roche (Herceptin® i.v.) anfallen.

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für die Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) als auch Trastuzumab sowie für die unterschiedlichen Chemotherapiepartner Docetaxel bzw. Paclitaxel, Epirubicin bzw. Doxorubicin zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich. (9, 11–16) Diese werden im Folgenden dargestellt.

HER2-Nachweis (Immunhistochemie [ICH] und *In-situ*-Hybridisierung [ISH])

Der Nachweis des HER2-Status ist für eine Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab – unabhängig von der Darreichungsform – verpflichtend. (9, 11, 12, 22) Gemäß S3-Leitlinie sollen beim invasiven Mammakarzinom „in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden“. Die Therapieentscheidung basiert auf diesen Ergebnissen. Die HER2-Testung gehört somit zur Routinediagnostik. (4) Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des HER2-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Pertuzumab oder Trastuzumab, unabhängig von der Darreichungsform, zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Herzfunktionsprüfung

Gemäß der Fachinformation der PH FDC s.c. ist die Überprüfung der Herzfunktion vor Beginn und während der Therapie mit PH FDC s.c. verpflichtend. (22) Eine Überwachung vor, während und nach der Behandlung ist auch in der Fachinformation von Epirubicin bzw. Doxorubicin verankert. (14, 15) Bei Trastuzumab Roche i.v., Trastuzumab Roche s.c. und Docetaxel wird eine Überprüfung vor und während der Behandlung nahegelegt. (11, 12, 15) Der Fachinformation von Paclitaxel sind lediglich Angaben zur Prüfung der Herzfunktion in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur initialen Behandlung eines metastasierenden Mammakarzinoms zu entnehmen. (13) Allerdings weist die Fachinformation von Trastuzumab auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz (KHI; New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) oder einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion hin. (11) Deswegen wird konservativ davon ausgegangen, dass – wie bei Trastuzumab und Docetaxel – die Herzfunktion während der Therapie weiter überwacht wird (z.B. in Abständen von 12 Wochen).

In der Fachinformation zu Trastuzumab Roche i.v. und s.c. werden explizit Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm, MUGA-Scan oder Magnetresonanztomographie zur Kontrolle der Herzfunktion erwähnt. (11, 12) In der klinischen Praxis wird die Prüfung der Herzfunktion häufig mittels Echokardiogramm durchgeführt. Daher werden auch für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten dieses Verfahren zugrunde gelegt, und nicht MUGA-Scan oder Magnetresonanztomographie.

Praxisklinische Betreuung

Basis für die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung sind die Angaben zur Infusions- und Nachbeobachtungszeit in den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel. Innerhalb dieser Infusionszeiten werden auch notwendige Tastbefunde durchgeführt, die damit nicht weiter bei sonstigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden. Auch die Überwachung der Patienten bezüglich injektionsbedingter Symptome wie Schüttelfrost oder Fieber ist mit der praxisklinischen Betreuung abgegolten.

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung/ Nachbeobachtung je Arzneimittel kalkuliert und addiert. (9, 11–16)

Praxisklinische Betreuung: Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) in Kombination mit Docetaxel

Es muss bei der Fixdosiskombination zwischen der ersten Injektion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit verbunden ist, und den weiteren Injektionen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit jeweils in Kombination mit einer Docetaxel Infusion unterschieden werden.

- Erste Injektion von PH FDC s.c. und erste Docetaxel Infusion: PH FDC s.c. wird initial als subkutane Injektion über einen Zeitraum von acht Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten, verabreicht. Docetaxel wird als einstündige Infusion verabreicht. Bei Docetaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Dies ergibt in der Summe eine Zeit von maximal einer Stunde und 38 Minuten. Somit greift hier die praxisklinische Betreuungspauschale nicht. (9, 16)
- Weitere Injektionen von PH FDC s.c. und Docetaxel Infusionen (Zyklen 2-4): PH FDC s.c. wird als Erhaltungsdosis (ab zweiter Injektion) über einen Zeitraum von fünf Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 15 Minuten, subkutan injiziert. Docetaxel wird als einstündige Infusion verabreicht. Dies ergibt in der Summe eine Zeit von maximal einer Stunde und 20 Minuten. Somit fällt keine praxisklinische Betreuungspauschale an. (9, 16)

Praxisklinische Betreuung: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab i.v. bzw. Trastuzumab s.c. in Kombination mit Docetaxel

Es muss zwischen der ersten Infusion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit für die intravenöse und subkutane Darreichungsform von Trastuzumab verbunden ist, und den weiteren Infusionen mit Docetaxel unterschieden werden.

- **Erster Zyklus:** Die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab wird über 90 Minuten, mit sechsständiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion, verabreicht und Docetaxel wird über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht, eine Initialdosis wird nicht benötigt. Die Überwachungszeit nach der ersten Injektion beträgt sechs Stunden. Bei Docetaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Da jedoch bereits die intravenöse Infusion bzw. die subkutane Injektion von Trastuzumab mit sechsständiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion und die 60-minütige Docetaxel Infusion sich zu einer Überwachungszeit von mehr als sechs Stunden addiert, wird die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden berechnet. (11, 12, 16)
- **Folgezyklen (Zyklen 2-4):** Gemäß den Fachinformationen wird die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab über 30 Minuten, mit einer zweistündigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht und hat eine Überwachungszeit von zwei Stunden. Docetaxel wird über 60 Minuten verabreicht. Docetaxel kann laut Fachinformation im unmittelbaren Anschluss an Trastuzumab gegeben werden. Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal drei Stunden sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Trastuzumab Applikation. Es kommt die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden zum Tragen. (11, 12, 16)

Im Vergleich zum zu bewertenden Arzneimittel fällt für die zweckmäßige Vergleichstherapie dreimal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden und einmal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden an.

Praxisklinische Betreuung: Zu bewertendes Arzneimittel: PH FDC s.c. in Kombination mit Paclitaxel

Es muss bei der Fixdosiskombination zwischen der ersten Injektion, welche mit einer längeren Nachbeobachtungszeit verbunden ist und den weiteren Injektionen mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit jeweils in Kombination mit einer Paclitaxel Infusion unterschieden werden.

- **Erste Injektion von PH FDC s.c. und erste Paclitaxel Infusion:** PH FDC s.c. wird initial als subkutane Injektion über einen Zeitraum von acht Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten, verabreicht. Bei Paclitaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit, die Infusionszeit beträgt drei Stunden. Allerdings muss bei Paclitaxel die Prämedikation beachtet werden. Vor der Gabe von Paclitaxel muss allen Patienten eine Prämedikation bestehend aus einem Kortikosteroid

(z.B. Dexamethason i.v.), einem Antihistaminikum (z.B. Dimetindenmaleat i.v.) und einem H₂-Antagonisten (z.B. Ranitidin i.v.) verabreicht werden. Dies ergibt in der Summe eine Zeit von maximal vier Stunden und somit greift die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden. (11–13)

- Weitere Injektionen von PH FDC s.c. und Paclitaxel Infusionen (Zyklen 2-4): PH FDC s.c. wird als Erhaltungsdosis (ab zweiter Injektion) über einen Zeitraum von fünf Minuten, mit einer Nachbeobachtungszeit von 15 Minuten, subkutan injiziert. Paclitaxel wird über drei Stunden verabreicht. Bei Paclitaxel ist die Prämedikation zu beachten. Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal vier Stunden und somit greift die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden. (11–13)

Praxisklinische Betreuung: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab i.v. bzw. Trastuzumab s.c. in Kombination mit Paclitaxel

- Erster Zyklus: Die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab wird über 90 Minuten, mit sechsständiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion, verabreicht und Paclitaxel über einen Zeitraum von drei Stunden verabreicht. Die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht, eine Initialdosis wird nicht benötigt. Die Überwachungszeit nach der ersten Injektion beträgt sechs Stunden. Bei Paclitaxel erwähnt die Fachinformation nicht explizit eine Nachbeobachtungszeit. Allerdings muss bei Paclitaxel die Prämedikation beachtet werden. Schon allein die Trastuzumab-Infusion bzw. die Trastuzumab-Injektion mit sechsständiger Überwachungszeit nach Beginn der ersten Infusion und die dreistündige Paclitaxel-Infusion ergibt eine Überwachungszeit von mehr als sechs Stunden und somit greift die praxisklinische Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden. (11–13)
- Folgezyklen (Zyklen 2-4): Gemäß den Fachinformationen wird die intravenöse Darreichungsform von Trastuzumab über 30 Minuten verabreicht, mit einer zweiständigen Überwachungszeit nach Beginn der Infusion. Trastuzumab in der subkutanen Darreichungsform wird über zwei bis fünf Minuten verabreicht und hat eine Überwachungszeit von zwei Stunden. Paclitaxel wird über drei Stunden verabreicht. Bei Paclitaxel ist die Prämedikation zu beachten. Dies ergibt somit in der Summe eine Zeit von maximal fünf Stunden sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Applikationsform. Es greift also die Pauschale von über vier Stunden. (11–13)

Im Vergleich zum zu bewertenden Arzneimittel fallen für die zweckmäßige Vergleichstherapie dreimal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als vier Stunden und einmal häufiger die Betreuungspauschale von mehr als sechs Stunden an. Die Betreuungspauschale von mehr als zwei Stunden fällt beim zu bewertenden Arzneimittel viermal häufiger an als für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Praxisklinische Betreuung: Therapieschema mit Doxorubicin bzw. Epirubicin

Es ergeben sich weder für das zu bewertende Arzneimittel PH FDC s.c. noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien weitere praxisklinischen Betreuungspauschalen für die Behandlung mit Doxorubicin oder Epirubicin. (14, 15)

Begleitmedikation

Gemäß Fachinformation von Docetaxel kann eine Begleitmedikation bestehend aus einem Kortikosteroid wie z.B. Dexamethason verabreicht werden. (16) Dies entspricht der klinischen Praxis. Da es laut Fachinformation aber keine zwingend erforderliche Leistung ist, wird diese nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Laut der Fachinformation von Paclitaxel ist bei einer Paclitaxel-Therapie eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin oder einem entsprechenden Antihistaminikum und Ranitidin angezeigt. (13) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. (24)

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei vier Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. (26)

Dimetindenmaleat

Die Dosierung erfolgt entsprechend der Fachinformation des verwendeten Präparates. (27) Demzufolge ist eine Dosis von 1 mg/10 kg Körpergewicht angezeigt. Unter der Annahme einer Brustkrebspatientin mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Anwendung von 6,9 mg (entspricht 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat à 4 mg). Bei vier Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von acht Ampullen je 4 mg Dimetindenmaleat.

Ranitidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 50 mg intravenös verabreicht. Die Dosierung folgt hierbei der entsprechenden Fachinformation des verwendeten Präparates. (28) Bei vier Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von vier Ampullen mit je 50 mg Ranitidin.

Mechanisierter vollständiger Blutstatus

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass das Blutbild bei der Behandlung mit Docetaxel, Paclitaxel, Epirubicin und Doxorubicin vor Therapiebeginn einmalig und während der Behandlung häufig überprüft werden soll. Die Fachinformationen spezifizieren nicht näher, was unter ‚häufig‘ zu verstehen ist. (13–16) Daher wird hier konservativ angenommen, dass das Blutbild während der Chemotherapie wöchentlich überprüft wird.

Überwachung der Leberfunktion

Da die Abgrenzung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Anwendungsgebiet problematisch ist, werden die Erfordernisse zur Überwachung von Patienten mit Leberfunktionsstörung auf alle Patienten übertragen. Damit ergibt sich eine Überschätzung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen.

Die Fachinformationen sind bezüglich der Kontrollfrequenz nicht spezifisch. Es wird angenommen, dass die entsprechenden Werte (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT], Bilirubin gesamt, alkalische Phosphatase [ALP]) in der klinischen Praxis bei jeder Gabe von Docetaxel bzw. Paclitaxel und Epirubicin bzw. Doxorubicin getestet werden und einmalig auch vor der Epirubicin bzw. Doxorubicin-Gabe. (13–16)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (24, 29, 30)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM 01510)		48,67 €
Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM 01511)		95,81 €
Praxisklinische Betreuung 6 h (EBM 01512)		142,72 €
Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) (EBM 33022)		33,73 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122)		1,10 €
Überwachung Leberfunktion		
	GOT (EBM 32069)	0,25 €
	GPT (EBM 32070)	0,25 €
	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
	Alkalische Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
Prämedikation Paclitaxel		
Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)		2,28 € x 2 pro Behandlungstag; 18,22 € pro Jahr bei 4 Zyklen
Dimetindenmaleat: 1 mg/10 kg KG (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung)		2,89 € x 2 pro Behandlungstag; 23,14 € pro Jahr bei 4 Zyklen
Ranitidin 50 mg i.v. (RANITIC Injekt 50 mg)		2,55 € pro Behandlungstag; 10,19 € pro Jahr bei 4 Zyklen

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quelle: EBM: http://www.kbv.de/html/online-ebm.php (Stand 3. Quartal 2020) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= Aspartattransaminase, AST); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanintransaminase, ALT); p.o.: per os	

Tabelle 3-20: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dexamethason TAD 20 mg Tabletten
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	85,08 €
Festbetrag (Stufe I)	115,62 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	113,85 €
Kosten je Tablette	2,28 €
Quelle: Lauer-Taxe (24) Stand: 01.09.2020 ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-21: Dimetindenmaleat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung
Inhalt der Packung	5 x 4 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	5,99 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	18,15 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,42 €
Abzgl. Rabatt durch Preismoratorium [§ 130a Abs.3a SGB V]	1,50 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,46 €
Kosten je Ampulle	2,89 €
Quelle: Lauer-Taxe (24) Stand: 01.09.2020 ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Tabelle 3-22: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,19 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,70 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,74 €
Kosten je Ampulle	2,55 €
Quelle: Lauer-Taxe (24) Stand: 01.09.2020	
ApU: Herstellerabgabepreis; AVP: Apothekenverkaufspreis; SGB: Sozialgesetzbuch	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-19 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2020 und die Lauer-Taxe dar. (24, 30) Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Summe	85,76 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	194,68 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	331,98 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin	*	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	238,88 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	Praxisklinische Betreuung 2h	194,68 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Paclitaxel Doxorubicin		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	485,10 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Epirubicin	*	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	171,42 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	194,68 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	417,64 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹			
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Summe	374,49 €
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	567,45 €
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	527,61 €
Trastuzumab Roche i.v.	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
Paclitaxel		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
Doxorubicin		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	720,57 €
Trastuzumab Roche i.v.	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
Docetaxel		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
Epirubicin		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	460,15 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	653,11 €
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Summe	374,49 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	*o	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	567,45 €
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	527,61 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Doxorubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	720,57 €
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	460,15 €
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	653,11 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
Docetaxel		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Summe	374,49 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
Paclitaxel		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	67,46 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	14,30 €
		Überwachung Leberfunktion	4,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	567,45 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
Docetaxel Doxorubicin		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	527,61 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
Paclitaxel Doxorubicin		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	202,38 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	720,57 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 2h	146,01 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Summe	460,15 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Epirubicin	*	Praxisklinische Betreuung 4h	287,43 €
		Praxisklinische Betreuung 6h	142,72 €
		Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	134,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus	27,50 €
		Überwachung Leberfunktion	9,00 €
		Begleitmedikation Dexamethason (2 x 20 mg)	18,22 €
		Begleitmedikation Dimetindenmaleat (2 x 4 mg)	23,14 €
		Begleitmedikation Ranitidin (50 mg)	10,19 €
		Summe	653,11 €
<p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschließende postneoadjuvante Therapiephase (1)</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u></p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				324 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	<i>PH FDC s.c.</i>				
	Entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				324 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
PH FDC s.c. Injektionslösung Docetaxel Doxorubicin	<i>PH FDC s.c.</i>				
	Entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Doxorubicin	<i>PH FDC s.c.</i>				
	Entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €
PH FDC s.c. Injektionslösung Paclitaxel Epirubicin	<i>PH FDC s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin (E)</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €
Trastuzumab Roche s.c. Docetaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				648 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab Roche s.c. Paclitaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab s.c.</i>				
	entfällt				
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Summe					648 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Doxorubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Doxorubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Docetaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Docetaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				
Trastuzumab i.v. Biosimilar ² Paclitaxel Epirubicin	<i>Trastuzumab i.v.</i>				
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
	<i>Paclitaxel</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	<i>Epirubicin</i>				
	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
	Summe				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)*	Bezeichnung der sonstigen GKV- Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
<p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.</p> <p>* dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschließende postneoadjuvante Therapiephase (1)</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u></p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p> <p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert; siehe u.a. (31).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 15. August 2020) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von

maximal 81 € für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe. (29)“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung nach der aktuell gültigen Anlage 3 ‚Preisbildung für parenterale Lösungen‘ der Hilfstaxe abgebildet. (29, 32, 33)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
PH FDC s.c. Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	22.273,67 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Summe		27.365,56 €	85,76 €	324,00 €	27.775,32 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	22.273,67 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Summe		25.928,11 €	331,98 €	324,00 €	26.584,09 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	22.273,67 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		28.048,12 €- 28.612,52 €	238,88 €	648,00 €	28.935,00 €- 29.499,40 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	22.273,67 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		26.610,67 €- 27.175,07 €	485,10 €	648,00 €	27.743,77 €- 28.308,17 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	22.273,67 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		28.616,88 €- 29.188,72 €	171,42 €	648,00 €	29.436,30 €- 30.008,14 €
PH FDC s.c. Injektionslösung	*	22.273,67 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		27.179,43 €- 27.751,27 €	417,64 €	648,00 €	28.245,07 €- 28.816,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹					
Trastuzumab Roche i.v.	*	10.527,40 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Summe		15.619,29 €	374,49 €	608,00 €	16.601,78 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel	*	10.527,40 € 3.654,44 €			
Summe		14.181,84 €	567,45 €	608,00 €	15.357,29 €
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Doxorubicin	*	10.527,40 € 5.091,89 € 682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		16.301,85 €- 16.866,25 €	527,61 €	932,00 €	17.761,46 €- 18.325,86 €
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Doxorubicin	*	10.527,40 € 3.654,44 € 682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		14.864,40 €- 15.428,80 €	720,57 €	932,00 €	16.516,97 €- 17.081,37 €
Trastuzumab Roche i.v. Docetaxel Epirubicin	*	10.527,40 € 5.091,89 € 1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		16.870,61 €- 17.442,45 €	460,15 €	932,00 €	18.262,76 €- 18.834,60 €
Trastuzumab Roche i.v. Paclitaxel Epirubicin	*	10.527,40 € 3.654,44 € 1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		15.433,16 €- 16.005,00 €	653,11 €	932,00 €	17.018,27 €- 17.590,11 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Summe		14.876,77 €	374,49 €	324,00 €	15.575,26 €
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Summe		13.439,32 €	567,45 €	324,00 €	14.330,77 €
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		15.559,33 €- 16.123,73 €	527,61 €	648,00 €	16.734,94 €- 17.299,34 €
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		14.121,88 €- 14.686,28 €	720,57 €	648,00 €	15.490,45 €- 16.054,85 €
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		16.128,09 €- 16.699,93 €	460,15 €	648,00 €	17.236,24 €- 17.808,08 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab Roche s.c.	*	9.784,88 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		14.690,64 €- 15.262,48 €	653,11 €	648,00 €	15.991,75 €- 16.563,59 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Summe		13.760,41 €	374,49 €	608,00 €	14.742,90 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Summe		12.322,96 €	567,45 €	608,00 €	13.498,41 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		14.442,97 €- 15.007,37 €	527,61 €	932,00 €	15.902,58 €- 16.466,98 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Doxorubicin		682,56 €- 1.246,96 €			
Summe		13.005,52 €- 13.569,92 €	720,57 €	932,00 €	14.658,09 €- 15.222,49 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Docetaxel		5.091,89 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		15.011,73 €- 15.583,57 €	460,15 €	932,00 €	16.403,88 €- 16.975,72 €
Trastuzumab i.v. Biosimilar ²	*	8.668,52 €			
Paclitaxel		3.654,44 €			
Epirubicin		1.251,32 €- 1.823,16 €			
Summe		13.574,28 €- 14.146,12 €	653,11 €	932,00 €	15.159,39 €- 15.731,23 €
<p>Ein Zyklus dauert gemäß der Fachinformation drei Wochen (q3w) bzw. 21 Tage. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt jeweils an Tag eins des Zyklus.</p> <p>* Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>** dargestellt wird, entsprechend den Tragenden Gründen der letzten G-BA Bewertung zu der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Neoadjuvanz, die neoadjuvante Therapiephase ohne die anschliessende postneoadjuvante Therapiephase (1)</p> <p>¹ <u>Begründung zur ZVT:</u></p> <p>Eine adäquate ZVT im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist gemäß G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)**	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>² Es sind mehrere biosimilare Antikörper zu Trastuzumab auf dem Markt. An dieser Stelle wird der günstigste biosimilare Antikörper Trazimera[®] aufgeführt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; i.v.: intravenös; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; q1w: wöchentlich; q3w: dreiwöchentlich; s.c.: subkutan; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle zur Berechnung: (34)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie schon im Rahmen des epidemiologischen Modells diskutiert, stellt die Schätzung der Patientenzahl eine Überschätzung dar, da u.a. angenommen wird, dass alle Patienten, die für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen, eine solche auch erhalten. Im folgenden Abschnitt wird erläutert, warum diese Zahl geringer ausfallen wird.

Im Abschnitt 3.2.4 wird die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 mit 2.688 bis 3.447 Patienten abgeleitet. Die Anzahl der Patienten, welche die PH FDC s.c. im Versorgungsalltag verordnet bekommen werden, wird deutlich geringer sein. Ausgehend von der GKV- Zielpopulation werden Patientengruppen abgezogen, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für die PH FDC s.c. in Frage kommen bzw. stationär behandelt werden. Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit PH FDC s.c. überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. (35)

Mit der Zulassung der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) steht neben der bereits im Markt verfügbaren freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche die gleich wirksame Therapie in einer alternativen Darreichungsform für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem

oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur Verfügung. (9) Das Anwendungsgebiet der PH FDC s.c. ist identisch zu dem der freien i.v.-Kombination. Damit gibt es hinsichtlich der Patientenpopulation in der Indikation keinen Unterschied im Vergleich zur freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Es werden damit keine zusätzlichen Patienten generiert, sondern es wird lediglich eine Umverteilung der Patienten anteilig von der freien i.v.- zur fixen s.c.-Darreichungsform geben.

Die PH FDC s.c. bietet somit eine Behandlungsalternative zur i.v.-Applikation. Eine Patientenpräferenz-Studie mit 160 Patienten bestätigt die hohe Akzeptanz für die subkutane Applikationsform. (36) Die Patienten in der Studie gaben an die PH FDC s.c. zu bevorzugen, da sie durch die subkutane Applikation weniger Zeit in der Klinik verbringen müssen und weil die s.c.-Administration für die Patienten komfortabler ist. Weitere Gründe waren eine geringere emotionale Belastung durch die s.c.-Applikation und geringere Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Mehrheit der Patienten gab an, durch die PH FDC s.c. Zeit gewonnen zu haben. (36)

PH FDC s.c. ist, wie die intravenös verabreichten Antikörper Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, nur in Kombination mit einer Standardchemotherapie zugelassen. Standardmäßige Chemotherapien als Kombinationspartner sind Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), FEC/ FAC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid/ 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid), EC/ AC (Epirubicin, Cyclophosphamid/ Anthrazyklin, Cyclophosphamid) und Carboplatin. Daher sind Überempfindlichkeiten gegen alle genannten Wirkstoffe oder einer der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel bei der neoadjuvanten Anwendung von PH FDC s.c. zu berücksichtigen. Weiterhin liegen für die genannten Chemotherapien spezifische Kontraindikationen vor, wie schwere Veränderungen des Blutbilds, schwere Funktionsstörungen von Leber oder Niere, schwere Knochenmarkdepressionen oder bei vorherigen oder bestehenden kardialen Erkrankungen. (13–16, 37–39) Diese Faktoren schränken die Zielpopulation in der deutschen Versorgung weiter ein.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Zum einen haben Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch dennoch einen Teil der Behandlung erhalten, sodass der Versorgungsanteil mit PH FDC s.c. unterschätzt würde, wenn diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausgerechnet würden. Zum anderen wurden viele Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Therapieabbruch bereits dadurch ausgeschlossen, dass die Zielpopulation auf Patienten mit Eignung für eine Anti-HER2-Therapie und Chemotherapie eingeschränkt wurde.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der genannten Faktoren, insbesondere, dass keine zusätzlichen Patienten behandelt werden, sondern es lediglich zu einer Umverteilung der bestehenden Patienten zwischen i.v.- und s.c.-Applikation kommt, ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.5 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt für PH FDC s.c. von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen und geringer ausfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung und den Behandlungsmodi wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage des jeweiligen Herstellers zu finden ist. (11–16)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Es wurden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus, pro kg und pro m² verwendet. Zur Definition der ‚Durchschnittspatientin‘ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. (19, 20)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2020). (24) Den Kosten pro Packung liegt der gültige Mehrwertsteuersatz zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers im Jahr 2020 in Höhe von 16 % zugrunde. Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a Abs. 8 SGB V genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. (25) Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel

gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). (24)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.), Trastuzumab i.v. und s.c., Docetaxel bzw. Paclitaxel sowie Doxorubicin bzw. Epirubicin durchsucht. (9, 11–13, 15, 16, 38) Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Wenn spezifische Angaben sowohl in den Fachinformationen als auch in den Leitlinien fehlten, wurden basierend auf dem klinischen Studienbericht (CSR) der NeoSphere-Studie Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung getroffen, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen. (21) Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand für die Berechnung: 01.09.2020) berechnet. (24)

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2020. (30)

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Die Jahrestherapiekosten und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Kontraindikationen für PH FDC s.c., Trastuzumab i.v. und s.c. wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. (9, 11, 12) Angaben zu Kontraindikationen gegen Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), FEC/ FAC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid/ 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid), EC/ AC (Epirubicin, Cyclophosphamid/ Anthrazyklin, Cyclophosphamid) und Carboplatin wurden aus jeweils einer Fachinformation stellvertretend für alle Arzneimittel mit diesem Wirkstoff entnommen. (13–16, 37–39) Die Einschätzung zur Relevanz der ambulanten Versorgung bei der Behandlung des adjuvanten Mammakarzinoms gründet auf der Patientendokumentation ‚Therapiemonitor Mammakarzinom‘. Diese Quelle enthält Patientendokumentationen sowohl von Gynäkologen als auch von Onkologen, jeweils aus dem niedergelassenen und klinischen Bereich. Somit wird das gesamte Spektrum behandelnder Einrichtungen abgebildet. (35)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet): Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 06.10.2020].
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-0450L]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Breast Cancer V.6.2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK[®], NCCN[®], NCCN GUIDELINES[®], and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 06.10.2020].
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
7. BC Cancer. Cancer Management Guidelines - Chapter 6.7.0 Neoadjuvant Therapy: Stand: 01.2017. URL: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical->

- resources/cancer-management-guidelines/breast/breast#6-7-Neoadjuvant-Therapy [aufgerufen am: 06.10.2020].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 6. August 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.10.2020 B3), Inkrafttreten: 7. Oktober 2020: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2277/DMP-A-RL_2020-08-06_iK-2020-10-07.pdf [aufgerufen am: 14.10.2020].
 9. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-035 / 2020-B-036 Pertuzumab/Trastuzumab zur Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs: Stand: 04.06.2020; 2020.
 11. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 12. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® s.c.: Stand: 07.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 13. onkavis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkavis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 14. onkavis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkavis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 15. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 16. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. L Antineoplastic and Immunomodulating Agents: Stand: 16.12.2019. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L&showdescription=yes [aufgerufen am: 01.07.2020].
 18. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 19. überarbeitete Auflage: Stand: 05.2020.

19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 01.07.2020].
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 312-3, 1989.
21. Roche. NeoSphere: Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer: Stand: 02.2015.
22. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 04.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 26.09.2020].
23. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Trazimera® Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Stand: 02.2020. URL: <https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-22559.pdf> [aufgerufen am: 01.07.2020].
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Herceptin® i.v. (150 mg), Herceptin® s.c. (600 mg), Docetaxel (20 mg, 140 mg und 160 mg), Paclitaxel (30 mg und 300 mg), Trazimera®(150 mg und 420 mg), Doxorubicin (10 mg, 50 mg und 100 mg), Epirubicin (10 mg, 50 mg und 100 mg), Dimetindenmaleat (1 mg/ml), Dexamethason (20 mg) und Ranitidin (50 mg): Stand: 01.09.2020.
25. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 311 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist): Stand: 19.06.2020. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html [aufgerufen am: 14.10.2020].
26. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten, Dexamethason TAD® 40 mg Tabletten: Stand: 06.2019. URL: https://www.tad.de/media/products/de/rx/gen_pdf/2020/Dexamethason_TAD_20_mg_40_mg_Tabletten__457593_54672__Stand_Juni_2019.pdf [aufgerufen am: 09.10.2020].
27. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml: Stand: 02.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 26.03.2020].
28. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung: Stand: 01.04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 25.09.2020].
29. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertra

- ege/hilfstaxe/AM_20200815_Anlage_3_i.d.F._12.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [aufgerufen am: 01.09.2020].
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) vom 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [aufgerufen am: 17.11.2020].
 32. GKV-Spitzenverband. 12. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009: Stand: 15.08.2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200815_12.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe_.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
 33. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung): Stand: 01.10.2009. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [aufgerufen am: 08.10.2020].
 34. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Adjuvanz; 2020.
 35. MMF-Marktforschung GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom 2019; 2019.
 36. O'Shaughnessy J, Sousa S, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A et al. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of Oncology*; 31(Supplement 4):306–7, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.287.
 37. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofluor®: Stand: 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003520> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 38. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan: Stand: 01.2015. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 39. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 12.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006830> [aufgerufen am: 25.09.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Phesgo entnommen. (1, 2) Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Weitere Anforderungen

Um Behandlungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu überprüfen, um sicherzustellen, dass das zubereitete und verabreichte Arzneimittel Phesgo ist.

Dosierung

Patienten, die mit Phesgo behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von $\geq 2,0$; der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind Tabelle 3-26 zu entnehmen.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit^{a, b}
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten
^a Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden ^b Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein			

Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, ist Phesgo vor dem Taxan zu verabreichen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Phesgo verabreicht wird, kann mit einer Docetaxel-Dosis von 75 mg/m² begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² gesteigert werden, abhängig vom ausgewählten Schema und der Verträglichkeit der Initialdosis. Alternativ kann Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m² alle 3 Wochen verabreicht werden, ebenfalls abhängig vom ausgewählten Schema. Wird ein carboplatinbasiertes Schema angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Docetaxel durchgängig 75 mg/m² (keine Dosissteigerung). Wenn im adjuvanten Setting eine Verabreichung zusammen mit Phesgo erfolgt, beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 80 mg/m² einmal wöchentlich über 12 wöchentliche Zyklen.

Bei Patienten, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, ist Phesgo nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im Frühstadium

Im neoadjuvanten Setting ist Phesgo über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Chemotherapie als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen:

- weniger als 6 Wochen beträgt, ist die Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg sobald wie möglich zu verabreichen. Anschließend das 3-wöchentliche Schema fortsetzen.

- 6 Wochen oder mehr beträgt, ist erneut eine Initialdosis von Phesgo 1.200 mg/600 mg zu verabreichen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg alle 3 Wochen.

Dosierungsanpassungen

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.

Dosierungsanpassungen von Docetaxel und anderen Chemotherapeutika sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen. Phesgo sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für weitere Details).

Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium

Die Patienten sollen vor Behandlung eine LVEF von $\geq 55\%$ aufweisen ($\geq 50\%$ nach Beendigung der Anthrazyklin-Komponente der Chemotherapie, wenn zutreffend).

Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen bei Rückgang der LVEF auf weniger als 50 % verbunden mit einem Absinken von $\geq 10\%$ -Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Phesgo kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf $\geq 50\%$ gestiegen ist oder eine Differenz von $< 10\%$ -Punkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 und < 65 Jahren wurden keine generellen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von Phesgo beobachtet. Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zur Bewertung der Sicherheit bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen (PK) Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phesgo wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es ist unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss. Es werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phesgo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Für das Anwendungsgebiet Brustkrebs gibt es in der pädiatrischen Population keinen relevanten Einsatz von Phesgo.

Art der Anwendung

Phesgo sollte nur als subkutane Injektion verabreicht werden. Phesgo ist nicht zur intravenösen Verabreichung vorgesehen.

Als Injektionsstelle sollte nur zwischen dem linken und dem rechten Oberschenkel abgewechselt werden. Neue Injektionen sollten mit einem Mindestabstand von 2,5 cm neben einer alten Injektionsstelle auf gesunder Haut gesetzt werden und niemals an Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist. Die Dosis sollte nicht auf zwei Spritzen oder auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden. Während der Behandlung mit Phesgo sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen injiziert werden.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Zur Beobachtung von injektionsbedingten Reaktionen wird ein Zeitraum von 30 Minuten nach Abschluss der Initialdosis von Phesgo und von 15 Minuten nach Abschluss der Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Injektionsbedingte Reaktionen

Wenn der Patient injektionsbedingte Symptome entwickelt, kann die Injektion verlangsamt oder unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schneller intravenöser

Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der systemischen Symptome beitragen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie

Die Injektion sollte sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß *National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events* (NCI-CTCAE)-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)

Ein Absinken der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Pertuzumab und Trastuzumab. Die Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD [kongestive Herzinsuffizienz]) war bei Patienten, die mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, höher als bei Patienten, die mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden. Die Mehrzahl der Fälle symptomatischer Herzinsuffizienz, über die im adjuvanten Setting berichtet wurde, trat bei Patienten mit anthrazyklinbasierter Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Basierend auf Studien mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie können Patienten, die im Vorfeld Anthrazykline oder eine Strahlentherapie des Brusttraums erhalten hatten, ein höheres Risiko für ein Absinken der LVEF haben.

Patienten mit schwerwiegenden Herz- oder anderen Erkrankungen in der Anamnese, ventrikulären Dysrhythmien oder Risikofaktoren für ventrikuläre Dysrhythmien in der Anamnese, wurden von der (neo-)adjuvanten EBC-Zulassungsstudie FEDERICA mit Phesgo ausgeschlossen.

Phesgo wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte vor der Behandlung von $< 55\%$ (EBC) oder von $< 50\%$ (MBC); kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) in der Anamnese; Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z. B. nicht kontrollierte Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von $> 360\text{ mg/m}^2$ mit Doxorubicin oder einem Äquivalent. Darüber hinaus wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht bei Patienten mit Absinken der LVEF auf $< 50\%$ während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab untersucht.

Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Phesgo und während der Behandlung in regelmäßigen Abständen (z. B. im neoadjuvanten Setting einmal, im adjuvanten und metastasierten Setting alle 12 Wochen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben gesunken ist und sich nicht verbessert hat, oder in den nachfolgenden Untersuchungen weiter gesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Phesgo abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko.

Vor der Anwendung von Phesgo mit einem Anthrazyklin sollten Risikofaktoren für ein kardiales Ereignis sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise der gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe und der Anthrazykline kann ein höheres Risiko kardialer Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Phesgo und Anthrazyklinen angenommen werden als bei sequenzieller Anwendung.

Die sequenzielle Anwendung von Phesgo (in Kombination mit einem Taxan) nach Behandlung mit der Doxorubicin-Komponente von zwei anthrazyklinbasierten Schemata wurde in der FEDERICA-Studie untersucht, während die sequenzielle Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan) nach einer Behandlung mit der Epirubicin- oder Doxorubicin-Komponente vieler anthrazyklinbasierter Schemata in den Studien APHINITY und BERENICE untersucht wurde. Zur gleichzeitigen Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Anthrazyklin liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten vor. In der TRYPHAENA-Studie wurde intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gleichzeitig mit Epirubicin, als Teil des FEC(5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)-Schemas verabreicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Nur Chemotherapie-naive Patienten wurden behandelt und erhielten niedrige kumulative Dosen von Epirubicin (bis zu 300 mg/m^2). In dieser Studie war die kardiale Sicherheit vergleichbar mit der von Patienten, die das gleiche Schema, allerdings mit sequenzieller Gabe von Pertuzumab, erhielten (nach FEC-Chemotherapie).

Injektionsbedingte Reaktionen/ Infusionsreaktionen

Phesgo wurde mit injektionsbedingten Reaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Injektionsbedingte Reaktionen waren definiert als jede systemische

Reaktion mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, wahrscheinlich als Folge einer Freisetzung von Zytokinen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Phesgo auftraten. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und für 30 Minuten nach Verabreichung der Initialdosis sowie während und für 15 Minuten nach Verabreichung der Erhaltungsdosis von Phesgo empfohlen. Wenn eine bedeutende injektionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Injektion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit schweren injektionsbedingten Reaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Tödliche Ausgänge infolge von injektionsbedingten Reaktionen wurden zwar unter Phesgo nicht beobachtet, dennoch ist Vorsicht geboten, da mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit intravenös verabreichtem Trastuzumab und Chemotherapie tödliche infusionsbedingte Reaktionen verbunden waren.

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden bei Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen trat innerhalb der ersten 6 - 8 Behandlungszyklen auf, wenn Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wurden. Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Phesgo muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distressyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Phesgo ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab, Trastuzumab oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Phesgo in Kombination mit einem Taxan behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie.

Patienten, die mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In der CLEOPATRA-Studie bei metastasiertem Brustkrebs war der Nadir der Neutrophilenzahl bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich. Bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, war die höhere Inzidenz

febriler Neutropenien mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert. Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhö sollte in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen von Docetaxel wurden keine Ereignisse von febriler Neutropenie berichtet.

Diarrhö

Phesgo kann schwere Diarrhö hervorrufen. Diarrhö tritt am häufigsten während einer gleichzeitigen Therapie mit Taxanen auf. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) haben ein größeres Risiko für das Auftreten von Diarrhö als jüngere Patienten (< 65 Jahre). Eine Diarrhö sollte gemäß klinischer Praxis und Leitlinien behandelt werden. Eine frühe Intervention mit Loperamid, Flüssigkeit und Elektrolytersatz ist, insbesondere bei älteren Patienten und im Falle von schwerer oder länger andauernder Diarrhö, in Erwägung zu ziehen. Wenn keine Verbesserung des Zustandes des Patienten erreicht werden kann, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Phesgo in Erwägung gezogen werden. Wenn die Diarrhö unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Phesgo wieder aufgenommen werden.

Pulmonale Ereignisse

Über schwerwiegende pulmonale Ereignisse in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab ist nach der Markteinführung berichtet worden. Diese Ereignisse waren gelegentlich tödlich. Zusätzlich wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem respiratorischem Distresssyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz berichtet. Zu den Risikofaktoren, die mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Zusammenhang stehen, gehört die vorherige oder gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-neoplastischen Therapien, die bekanntermaßen mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung stehen, wie z. B. eine Therapie mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin und eine Strahlentherapie. Diese Ereignisse können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion oder mit verzögertem Beginn auftreten. Für Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung und Komorbiditäten kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten pulmonaler Ereignisse bestehen. Daher sind diese Patienten nicht mit Phesgo zu behandeln. Vorsicht ist bei Pneumonitis geboten, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Taxanen behandelt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Pertuzumab

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die Analyse zur Populations-Pharmakokinetik keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus den Studien NEOSPHERE und APHINITY bestätigt.

In fünf Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die Pharmakokinetik (PK) gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Capecitabin, Carboplatin und Erlotinib) evaluiert. Sie ergaben keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und einer dieser Substanzen. Die PK von Pertuzumab war in diesen Studien mit der in Monotherapie-Studien beobachteten vergleichbar.

Trastuzumab

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Trastuzumab und den in klinischen Studien gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

Wirkung von Trastuzumab auf die Pharmakokinetik von anderen antineoplastischen Arzneimitteln

Daten zur PK aus den Studien BO15935 und M77004 bei Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs weisen darauf hin, dass die Exposition gegenüber Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6- α -Hydroxyl-Paclitaxel, POH, und Doxorubicinol, DOL) durch das Vorhandensein von Trastuzumab nicht verändert wird (8 mg/kg oder 4 mg/kg intravenös als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich bzw. 2 mg/kg wöchentlich intravenös). Dennoch kann Trastuzumab die Gesamtexposition eines Doxorubicin-Metaboliten erhöhen (7-Desoxy-13-Dihydro-Doxorubicinon, D7D). Die biologische Aktivität von D7D und die klinische Wirkung der Erhöhung dieses Metaboliten blieben ungewiss.

Daten aus der Studie JP16003, einer einarmigen Studie mit Trastuzumab (4 mg/kg intravenös als Initialdosis und 2 mg/kg intravenös wöchentlich) und Docetaxel (60 mg/m² intravenös) bei japanischen Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs lassen vermuten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Trastuzumab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Docetaxel bei Einzelgabe hat. Bei der Studie JP19959 handelt es sich um eine Substudie von BO18255 (ToGA), die bei männlichen und weiblichen japanischen Patienten mit

fortgeschrittenem Magenkrebs durchgeführt wurde, um die Pharmakokinetik von Capecitabin und Cisplatin bei Anwendung mit oder ohne Trastuzumab zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Substudie lassen vermuten, dass die Exposition gegenüber den biologisch aktiven Metaboliten von Capecitabin (z. B. 5-FU) durch die gleichzeitige Anwendung von Cisplatin oder von Cisplatin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird. Capecitabin hat jedoch in Kombination mit Trastuzumab höhere Konzentrationen und eine längere Halbwertszeit aufgewiesen als allein. Diese Daten lassen ebenfalls vermuten, dass die Pharmakokinetik von Cisplatin durch die gleichzeitige Anwendung von Capecitabin oder von Capecitabin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird.

Daten zur PK aus der Studie H4613g/GO01305 bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inoperablem HER2-positivem Krebs weisen darauf hin, dass Trastuzumab keinen Einfluss auf die PK von Carboplatin hatte.

Wirkung antineoplastischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab

Ein Vergleich von simulierten Trastuzumab-Serumkonzentrationen nach Monotherapie mit Trastuzumab (4 mg/kg Initialdosis/2 mg/kg einmal wöchentlich intravenös) und von Serumkonzentrationen, die bei japanischen Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (Studie JP16003) beobachtet wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel eine Wirkung auf die PK von Trastuzumab hat. Der Vergleich von PK-Ergebnissen aus zwei Phase-II-Studien (BO15935 und M77004) und einer Phase-III-Studie (H0648g), in denen Patienten gleichzeitig mit Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurden, und zwei Phase-II-Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (WO16229 und MO16982) an Frauen mit HER2-positivem MBC verabreicht wurde, weist darauf hin, dass individuelle und mittlere Talspiegel der Serumkonzentration von Trastuzumab innerhalb der Studien und von Studie zu Studie variierten, eine gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel jedoch keine eindeutige Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab hatte.

Ein Vergleich von Trastuzumab-PK-Daten aus der Studie M77004, in der Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs gleichzeitig mit Trastuzumab, Paclitaxel und Doxorubicin behandelt wurden, mit Trastuzumab-PK-Daten aus Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (Studie H0649g) oder in Kombination mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid oder Paclitaxel (Studie H0648g) angewendet wurde, lässt vermuten, dass Doxorubicin und Paclitaxel keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab haben.

Pharmakokinetik-Daten aus der Studie H4613g/GO01305 weisen darauf hin, dass Carboplatin keine Auswirkung auf die PK von Trastuzumab hatte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Anastrozol schien keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab zu haben.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien hat Pertuzumab eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es gibt nur begrenzte Daten über die Anwendung von Pertuzumab bei schwangeren Frauen.

Aus tierexperimentellen Studien ist nicht bekannt, ob Trastuzumab die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Jedoch wurde nach der Markteinführung bei schwangeren Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.

Auf Grundlage der oben erwähnten tierexperimentellen Studien und der Daten nach der Markteinführung sollte die Anwendung von Phesgo daher während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Frauen, die schwanger werden, sollten auf die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus hingewiesen werden. Wenn eine schwangere Frau mit Phesgo behandelt wird, oder wenn eine Patientin während der Einnahme von Phesgo oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Phesgo schwanger wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Pertuzumab

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität von Pertuzumab bei Cynomolgus-Affen wurden bei wiederholter Gabe und einer Dauer von bis zu sechs Monaten keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Trastuzumab

An Cynomolgus-Affen mit Trastuzumab durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität bei weiblichen Cynomolgus-Affen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Phesgo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit injektionsbedingten Reaktionen oder Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

Überdosierung

Die höchste geprüfte Dosis von Phesgo ist 1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab. Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Phesgo ist eine gebrauchsfertige Lösung, die nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden darf.

Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Aufziehen aus der Durchstechflasche in die Spritze ist das Arzneimittel 28 Tage bei 2 °C - 8 °C geschützt vor Licht und 24 Stunden (kumulative Zeit in der Durchstechflasche und der Spritze) bei Zimmertemperatur (max. 30 °C) und diffusem Tageslicht physikalisch und chemisch stabil.

Da Phesgo keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung der Spritze wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 und 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Phesgo sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Werden Partikel oder Verfärbungen festgestellt, ist die Durchstechflasche gemäß lokaler Richtlinien zu entsorgen.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Um Phesgo Lösung aus der Durchstechflasche aufzuziehen und subkutan zu injizieren, werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt. Phesgo kann mit hypodermischen Injektionsnadeln mit Gauge-Größen von 25G bis 27G und Längen von 3/8" (10 mm) bis 5/8" (16 mm) injiziert werden. Phesgo ist kompatibel mit Edelstahl, Polypropylen, Polycarbonat, Polyethylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid und fluoriertem Ethylen-Polypropylen.

Da Phesgo keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, sollte die Vorbereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Nachdem die Lösung mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen wurde wird empfohlen, die Nadel, die für das Aufziehen verwendet wurde, durch eine Verschlusskappe für die Spritze zu ersetzen, um das Austrocknen der Lösung in der Nadel und eine Beeinträchtigung der Qualität des Arzneimittels zu verhindern. Die Spritze mit dem Abziehaufkleber kennzeichnen. Die hypodermische Injektionsnadel darf erst unmittelbar vor der Anwendung auf die Spritze aufgesetzt werden und es muss eine Volumen Anpassung auf 15 ml bei Verwendung von Phesgo 1.200 mg/600 mg oder auf 10 ml bei Verwendung von Phesgo 600 mg/600 mg erfolgen.

Phesgo ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang IID (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) zu PH FDC s.c. übernommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-27 dargestellt. (3)

Tabelle 3-27: Zusammenfassung des RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation „Linksventrikuläre Dysfunktion“ und im Abschnitt 4.4 der Fachinformation „Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)“ werden Empfehlungen zum Risikomanagement bereitgestellt.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten: Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	
Oligohydramnien	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Im Abschnitt 4.6 der Fachinformation „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ werden Empfehlungen zum Risikomanagement bereitgestellt.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Program Fragebogen zu mit der Schwangerschaft assoziierten unerwünschten Ereignissen</p> <p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
Risiko des Wirksamkeitsverlusts aufgrund von Immunogenität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Immunogenität“</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Keine</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	<p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Aktualisierter Bericht zur Immunogenität der Studie WO40324 Finaler klinischer Studienbericht (CSR) der Studie WO40324</p>
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Eine Empfehlung zum zeitlichen Umfang der Beobachtung nach Verabreichung des Medikaments wird in Abschnitt 4.2 der Fachinformationen dargestellt.</p> <p>Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Keine</p> <p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Packungsgröße: Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.</p> <p>Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine</p>	
Medikationsfehler (veränderte Sicherheit und Wirksamkeit)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation: Abschnitt 4.2</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Am Anfang des Abschnitts 4.2 der Fachinformation wird die Notwendigkeit betont das Etikett der Durchstechflasche zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich bei dem vorzubereitenden und zu verabreichenden Medikament um Phesgo handelt. Darüber hinaus wird betont, dass Phesgo ausschließlich per subkutaner Injektion verabreicht werden sollte.</p> <p>Unterschiede zwischen innerer und äußerer Verpackung: zwischen jeder Dosierung von Phesgo und zwischen den verschiedenen zugelassenen HER2 Produkten</p> <ul style="list-style-type: none"> - abziehbares Etikett - auf die Durchstechflasche und auf die Verpackung ist in fettgedruckter und roter Schrift nur zur subkutanen Anwendung gedruckt 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und der Signaldetektion: Keine</p> <p><i>Weitere Formen von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten:</i> Darstellung kumulierter Daten in PSURs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
	- Unterschiede bei den Größen der Durchstechflaschen Weitere Risikominimierungsaktivitäten neben der Produktinformation: Keine Rechtsstatus: Phesgo unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht. Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: Keine	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von PH FDC s.c. ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation von Phesgo. (1–3)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Phesgo: Stand: 12.2020 [aufgerufen am: 05.01.2021].
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PHESGO. RMP version number: 2.1. 10 June 2020: Stand: 10.06.2020.1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Subkutane Injektion	Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4). (Seite 1, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	Nachbeobachtung	Zur Beobachtung von injektionsbedingten Reaktionen wird ein Zeitraum von 30 Minuten nach Abschluss der Initialdosis von Phesgo und von 15 Minuten nach Abschluss der Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). (Seite 2, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Untersuchung auf linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)	Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Phesgo und während der Behandlung in regelmäßigen Abständen (z. B. im neoadjuvanten Setting einmal, im adjuvanten und metastasierten Setting alle 12 Wochen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. (Seite 2, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Dezember 2020. (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2020/3 verwendet. (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z.B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation PHESGO®: Stand: 12.2020. URL: <http://www.fachinfo.de> [aufgerufen am: 05.01.2021].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [aufgerufen am: 01.09.2020].